



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 31/47, 31/505, 31/435, 31/495, 47/30, 47/32, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/16776</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05046</p> <p>(22) 国際出願日 1999年9月16日(16.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/265234 1998年9月18日(18.09.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大河内一宏(OKOCHI, Kazuhiro)[JP/JP] 〒565-0845 大阪府吹田市千里山星が丘3番302号 Osaka, (JP) 清水寿弘(SHIMIZU, Toshihiro)[JP/JP] 〒664-0007 兵庫県伊丹市北野6丁目5番1-608号 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: SUSTAINED RELEASE ORAL PREPARATIONS</p> <p>(54)発明の名称 徐放性経口製剤</p> <p>(57) Abstract Oral preparations with sustained release which can be prepared by mixing (1) a quinoline or quinazoline derivative or a thienopyridine or thienopyrimidine derivative with (2) a gelling substance optionally together with (3) a disintegration aid.</p>		

(57)要約

(1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体に、(2)ゲル形成物質を含有せしめ、さらに必要により(3)崩壊助剤を含有せしめることにより、徐放性を有する経口製剤とすることが出来る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 徐放性経口製剤

## 5 技術分野

本発明は、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有する経口投与用の徐放性製剤に関する。

## 背景技術

- 10 日本特許公開平6-293634号公報（日本特許公報第2647338号）には、低融点油脂状物質を含み、耐摩耗性が改善された素錠が開示されている。この素錠は、前記した耐摩耗性が改善されたという優れた性質を持っているが、崩壊性および溶出性が高いという性質を併せ持つ。しかし、薬物を含有する素錠を経口投与した場合、含有された薬物が消化管内で一度に  
15 放出され、薬物によっては高い血中濃度を示すことがある。

- 関節炎治療剤などの抗炎症剤、抗リウマチ剤、骨形成促進剤、および免疫が関与すると考えられる疾患の予防・治療剤などの薬物は、長期間にわたって作用することが求められている。製剤からの放出を持続させ、経口投与後の血中濃度を平滑化することにより、副作用が少なく、十分な作用効果を発  
20 揮させることができるようになる。

## 発明の開示

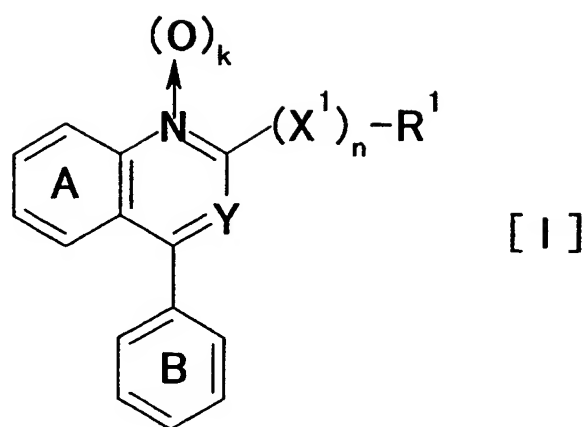
- 本発明者らは、製剤からの放出を持続させ、経口投与後の血中濃度を平滑化を達成するため鋭意検討した結果、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体に、ゲル形成物質を  
25 含有させ、さらに必要により、崩壊助剤、とりわけ糖類を含有させることにより、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御が可能になり、その結果十分な徐放性をもたせることができることを見出し、この知見にもとづいてさらに研究した結果、

本発明を完成した。

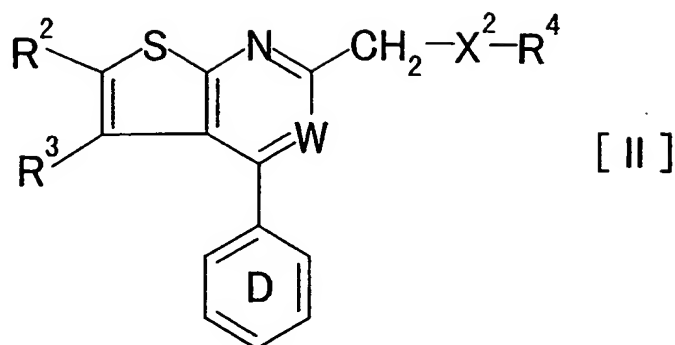
本発明は、

- 5 (1) (i)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体および(ii)ゲル形成物質を含有してなる徐放性経口製剤、
- (2) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化合物である上記(1)項記載の製剤、
- (3) さらに崩壊助剤を含有してなる上記(1)項記載の製剤、
- 10 (4) ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である上記(1)項記載の製剤、
- (5) 水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである上記(4)項記載の製剤、
- (6) 水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記(4)項記載の製剤、
- 15 (7) 崩壊助剤が、糖類である上記(3)項記載の製剤、
- (8) 糖類が糖アルコールである上記(7)項記載の製剤、
- (9) (i)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(ii)ゲル形成物質が、重量比で、約1：約0.1～100である上記(1)項記載の製剤、
- 20 (10) (i)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(ii)ゲル形成物質：(iii)崩壊助剤が、重量比で、約1：約0.1～50：約0.01～50である上記(3)項記載の製剤、
- (11) ゲル形成物質が、製剤全体に対して約10重量%以上配合された上記(1)項記載の製剤、
- 25 (12) キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式





- 〔式中、Yは窒素原子またはC-G（Gはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。）を、R<sup>1</sup>は
- 5 置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、X<sup>1</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、kは0または1を示す。GとR<sup>1</sup>とは、互いに結合して環を形成していてもよい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である上記（1）項記載の製剤、
- 10 （13）YがC-G'（G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である上記（12）項記載の製剤、
- 15 （14）キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル 4-（3,4-ジメトキシフェニル）-6,7-ジメトキシ-2-（1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル）キノリン-3-カルボキシレートである上記（13）項記載の製剤、
- （15）チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



〔式中、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。 $W$ は窒素原子、 $C-G'$ （式中、 $G'$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、 $X^2$ は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $-(CH_2)_q-$ （式中、 $q$ は0～5の整数を示す）で表わされる基を、 $R^4$ は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。 $D$ 環は、置換されていてもよい。〕で表される化合物またはその塩である上記（1）項記載の製剤、

（16）チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成しており、 $W$ は $C-G'$ （式中、 $G'$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基であり、 $R^4$ は置換されていてもよい複素環である上記（15）項記載の製剤、

（17）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる経口製剤に、ゲル形成物質を配合してなるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御方法、

（18）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる徐放性製剤を製造するためのゲル形成物質の使用、

（19）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化

合物である上記（１７）項記載の方法、

（２０）キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる経口製剤に、ゲル形成物質および崩壊助剤を配合してなるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御方法、

（２１）ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である上記（１７）項記載の方法、

（２２）水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである上記（２１）項記載の方法、

（２３）水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記（２１）項記載の方法、

（２４）崩壊助剤が、糖類である上記（２０）項記載の方法、

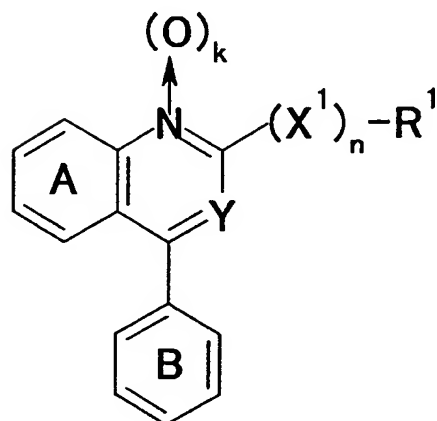
（２５）糖類が糖アルコールである上記（２４）項記載の方法、

（２６）(i)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(ii)ゲル形成物質が、重量比で、約１：約０．１～１００である上記（１７）項記載の方法、

（２７）(i)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(ii)ゲル形成物質：(iii)崩壊助剤が、重量比で、約１：約０．１～５０：約０．０１～５０である上記（２０）項記載の方法、

（２８）ゲル形成物質を、製剤全体に対して約１０重量％以上配合してなる上記（１７）項記載の方法、

（２９）キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式



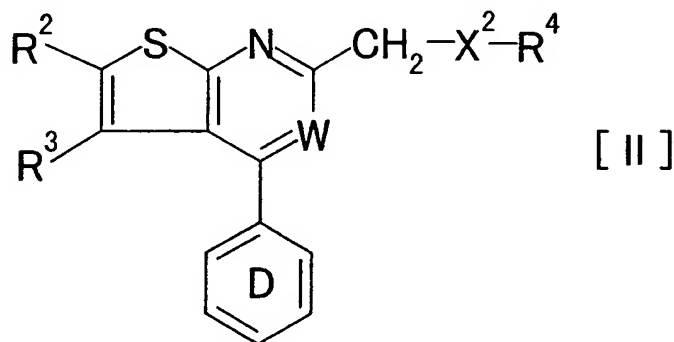
[I]

- 〔式中、Yは窒素原子またはC-G（Gはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。）を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、
- 5 X<sup>1</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、kは0または1を示す。GとR<sup>1</sup>とは、互いに結合して環を形成していてもよい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である上記（17）項記載の方法、

- （30）YがC-G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である上記
- 10 （29）項記載の方法、

- （31）キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル 4-（3,4-ジメトキシフェニル）-6,7-ジメトキシ-2-（1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル）キノリン-3-カルボキシレートである上記（30）項記載の製剤、
- 15

（32）チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



- 20 〔式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。Wは窒素原子、C-G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、X<sup>2</sup>は酸素原子、酸化されていてもよ

い硫黄原子または式  $-(CH_2)_q-$  (式中、 $q$  は 0 ~ 5 の整数を示す) で表わされる基を、 $R^4$  は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。D 環は、置換されていてもよい。) で表される化合物またはその塩である上記 (17) 項記載の方法、

- 5 (33) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、 $R^2$  と  $R^3$  とが結合して置換されていてもよい 5 ~ 7 員環を形成しており、 $W$  は  $C-G'$  (式中、 $G'$  はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。) で表される基であり、 $R^4$  は置換されていてもよい複素環である上記 (32) 項記載の方法、

- 10 (34) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化合物である上記 (18) 項記載の使用、

- (35) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる徐放性製剤を製造するためのゲル形成物質および崩壊助剤の使用、
- 15

(36) ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である上記 (18) 項記載の使用、

(37) 水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである上記 (36) 項記載の使用、

- 20 (38) 水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである上記 (36) 項記載の使用、

(39) 崩壊助剤が、糖類である上記 (35) 項記載の使用、

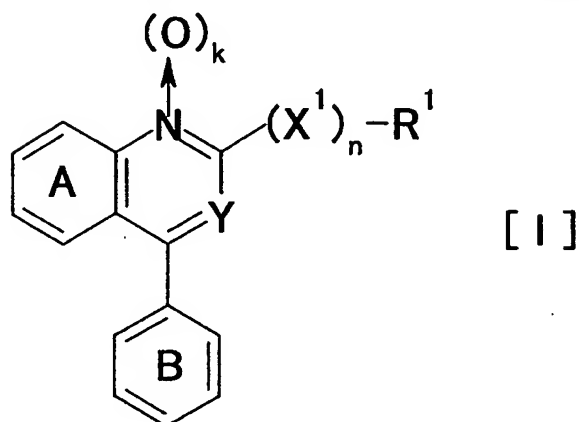
(40) 糖類が糖アルコールである上記 (39) 項記載の使用、

- (41) (i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体 : (ii) ゲル形成物質が、重量比で、約 1 : 約 0.1 ~ 100 である上記 (18) 項記載の使用、
- 25

(42) (i) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体 : (ii) ゲル形成物質 : (iii) 崩壊助剤が、重量比で、約 1 : 約 0.1 ~ 50 : 約 0.01 ~ 50 である上記 (18) 項記載の使用、

(43) ゲル形成物質が、製剤全体に対して約10重量%以上である上記(18)項記載の使用、

(44) キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式

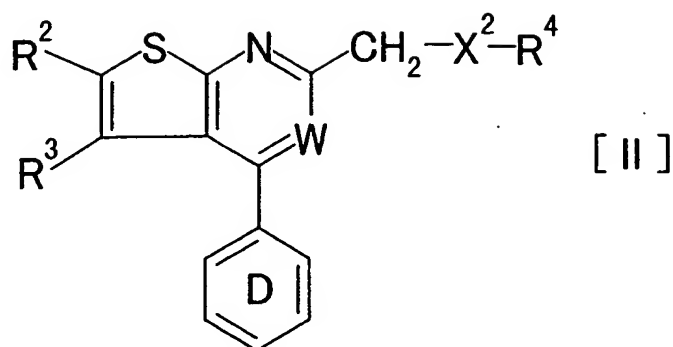


- 5   〔式中、Yは窒素原子またはC-G（Gはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されていてもよいヒドロキシアルキル基またはハロゲン原子を示す。）を、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、X<sup>1</sup>は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、kは0または1を示す。GとR<sup>1</sup>とは、互いに結合して環を形成していてもよい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である上記(18)項記載の使用、

- (45) YがC-G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である上記(14)項記載の使用、

- (46) キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートである上記(45)項記載の使用、

(47) チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式

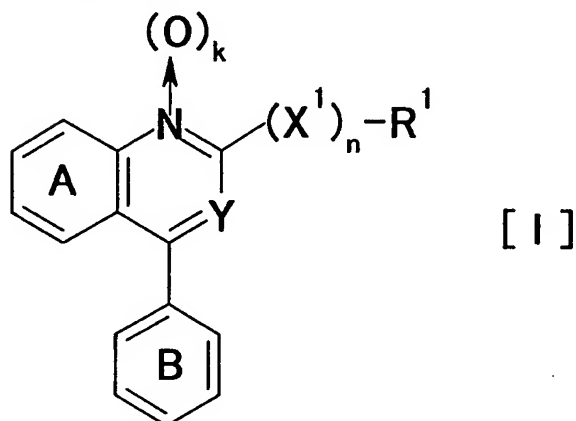


- 〔式中、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。 $W$ は窒素原子、C-G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、 $X^2$ は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $-(CH_2)_q-$ （式中、 $q$ は0～5の整数を示す）で表わされる基を、 $R^4$ は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。D環は、置換されていてもよい。）で表される化合物またはその塩である上記（18）項記載の使用、および
- （48）チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成しており、 $W$ はC-G'（式中、G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基であり、 $R^4$ は置換されていてもよい複素環である上記（18）項記載の使用、に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

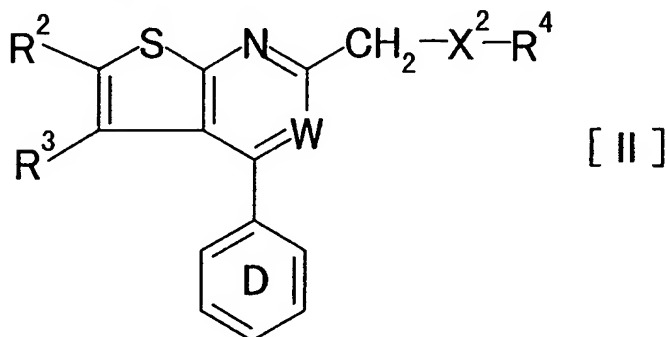
- 本発明の徐放性経口製剤において含有されるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体は、医薬として用いることのできるものであればいずれでもよい。これら誘導体としては、
- 抗炎症作用（とりわけ抗関節炎作用）、抗リウマチ作用、骨吸収抑制作用、免疫調節作用、および／または免疫性サイトカイン〔例えば、インターロイキン-2（IL-2）、インターフェロン- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）など〕産生抑制作用を有する化合物が好ましい。

本発明の徐放性経口製剤に含有されるキノリンもしくはキナゾリン誘導体の具体例としては、例えば、式



5 [式中の各基は、前記と同意義を有する。] で表わされる化合物 [ I ] またはその塩が挙げられる。

本発明の徐放性経口製剤に含有されるチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の具体例としては、例えば、式



10 [式中の各基は、前記と同意義を有する。] で表わされる化合物 [ I I ] またはその塩が挙げられる。

上記の式 [ I ] 中、R¹で表される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基としては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香炭素環-脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基等が挙げられる。

15 該脂肪族炭化水素残基としては、炭素数 1 ~ 10 の飽和脂肪族炭化水素残基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシ



ルなど)、炭素数2~10の不飽和脂肪族炭化水素残基(例えば、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基が挙げられ、その具体例としては、例えば、ビニル(エテニル)、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-  
5 プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペ  
10 ンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる)などが挙げられる。

該脂環族炭化水素残基としては、炭素数3~8の飽和脂環族炭化水素残基(例、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基が挙げられ、その具体例としては例えばシクロ  
15 プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。)や、さらに、 $C_{7-10}$ のビスクロアルキル基(例、ビスクロ[2,2,1]ヘプチル、ビスクロ[2,2,2]オクチル、ビスクロ[3,2,1]オクチル、ビスクロ[3,2,2]ノニル、ビスクロ[3,3,1]ノニル、ビスクロ[4,2,1]ノニル、ビスクロ[4,  
20 3,1]デシルなど。)などが挙げられ、炭素数5~8の不飽和脂環族炭化水素残基(例、 $C_{5-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{5-8}$ シクロアルカジエニル基が挙げられ、その具体例としては、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプ  
25 テニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロペンタジエニル、2,4-シクロヘキサジエニル、2,5-シクロヘキサジエニル、2,4-シクロヘプタジエニルなどが挙げられる。)などが挙げられる。

該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したもののうち炭素数4~9のもの(例えばシクロブ

ロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなど）などが挙げられる。

該芳香炭素環-脂肪族炭化水素残基としては、炭素数7~9のフェニルアルキル（例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど）、炭素数11~13のナフチルアルキル（例えば $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなど）などが挙げられる。

該芳香族炭化水素残基としては、例えばフェニル、ナフチル（例、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどの炭素数6~14のアリール基が挙げられる。

上記の式〔I〕中、 $R^1$ で表される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、例えば(i)1個の硫黄、窒素または酸素原子を含む5~7員複素環基、(ii)2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環基、(iii)1~2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5~6員複素環基が挙げられ、(iv)これらの複素環基は2個以下の窒素原子をふくむ6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。さらに、非芳香族複素環基であってもよい。

該複素環基の具体例としては、例えば、(1)例えば、チエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基、(2)例えば、ピリジル、ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、オ

キソイミダジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、  
 チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニ  
 ル、ピペラジニル、トリアジニル、オキサトリアジニル、3-または4-ピ  
 リダジニル、ピラジニル、3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に  
 5 酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含  
 む6員複素環基、

(3)例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、  
 ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイ  
 ソオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル、  
 10 トリアゾロ[4,5-b]ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソ  
 キノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、  
 インドリル、イソインドリル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフ  
 チリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、  
 α-, β-またはγ-カルボリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、  
 15 クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノキサジニル、フェ  
 ノチアジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、  
 フェナトロリニル、1H-インダゾール-3-イル、1H-インダゾール-  
 1-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジニル-2-イル、1H-ピロロ[2,  
 3-b]ピリジニル-6-イル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,  
 20 5-a]ピリジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジニル-2-イル、1H-  
 イミダゾ[4,5-c]ピリジニル-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジ  
 ニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、  
 イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジニ  
 ル-2-イル、1H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-1-イル、1H-ピ  
 25 ロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾール-1-イル、1,8a-ジヒド  
 ロイミダゾ[1,2-a]ピリジニル-1-イル、7-プリニル、3,3a-ジ  
 ヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル-3-イル、1H-  
 ピラゾロ[4,3-d]オキサゾール-1-イル、4H-イミダゾ[4,5-  
 d]チアゾール-4-イル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、

- 1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、1, 8a-ジヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-1-イル、3, 3a-ジヒドロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-イル、1, 8a-ジヒドロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン-1-イル、1H-ピラゾロ〔4, 3-d〕オキサゾール-1-イル、4H-イミダゾ〔4, 5-d〕チアゾール-4-イル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基が挙げられる。
- 該非芳香族複素環基の好適な例としては、1～4個の硫黄、窒素または酸素原子を含む3～7員複素環基が挙げられ、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

- 上記の式〔I〕中の $R^1$ で表される炭化水素残基または複素環基は、その鎖上または環上の置換可能な任意の位置に、置換基を1～3個有していてもよい。かかる置換基としては、例えば、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基、オキソ基などが挙げられる。

- 該置換基としての脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基（好ましくは炭素数1～10のアルキル基）、アルケニル基（好ましくは炭素数2～10のアルケニル基）、アルキニル基（好ましくは炭素数2～10のアルキニル基）などが挙げられる。

該アルキル基の好適な例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキ

シル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

5     該アルケニル基の好適な例としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

10    該アルキニル基の好適な例としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

15    該置換基としての脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の $C_{3-10}$ 脂環式炭化水素基（例えば、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{4-8}$ シクロアルカジエニル基など）が挙げられる。

20    該 $C_{3-10}$ シクロアルキル基の好適な例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ〔2.2.1〕ヘプチル、ビスクロ〔2.2.2〕オクチル、ビスクロ〔3.2.1〕オクチル、ビスクロ〔3.2.2〕ノニル、ビスクロ〔3.3.1〕ノニル、ビスクロ〔4.2.1〕ノニル、ビスクロ〔4.3.1〕デシルなどが挙げられる。

25    該 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられ、なかでも、炭素数5~7のシクロアルケニル基が好ましい。

   該 $C_{4-8}$ シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,

5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられ、なかでも、炭素数5~7のシクロアルカジエニル基が好ましい。

該置換基としてのアリール基としては、炭素数6~14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基が好ましく、好適な例としては、例えばフェニル、  
5 ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

該置換基としての芳香族複素環基の好適な例としては、(i) 1個の硫黄、窒素または酸素原子を含む5~7員複素環基、(ii) 2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環基、(iii) 1~2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5~6員複素環基が挙げられ、芳香族単環式複素環基として、例  
10 えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,  
15 3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられ、

(iv) 2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合している芳香族縮合複素環基として、例えば、ベンゾフラ  
20 ニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、  
25 プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,

5-a) ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどが挙げられる。

- 該置換基としての非芳香族複素環基の好適な例としては、1～4個の硫黄、  
5 窒素または酸素原子を含む3～7員複素環基が挙げられ、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。

- 該置換基としてのハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素  
10 が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

- 該置換基としての置換されていてもよいアミノ基としては、(i)アミノ基、  
および、(ii)置換アミノ基〔炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10の  
アルケニル、炭素数2～10のアルキニル、炭素数1～10のアシル基、炭  
素数6～12の芳香族基または複素環基を、1個または2個置換基として有  
15 するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチ  
ルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェ  
ニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオ  
ニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノなど）〕などが挙げら  
れる。

- 20 該置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、(i)ホルミル、  
および、(ii)炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニルもし  
くは芳香族基とカルボニル基が結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、  
ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノ  
イル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペン  
25 タンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、  
クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイルな  
ど）が挙げられる。

該置換基としての置換されていてもよい水酸基としては、(i)水酸基、およ  
び、(ii)適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した

水酸基（例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラ  
ルキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなど）が挙げられる。

該アルコキシとしては、炭素数 1～10 のアルコキシ（例、メトキシ、エト  
キシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキ  
5 シ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチル  
オキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオ  
キシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど）が好ましい。

該アルケニルオキシとしては、炭素数 2～10 のアルケニルオキシ（例、  
アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセ  
10 ニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキ  
シなど）が好ましい。

該アルキニルオキシとしては、炭素数 2～10 のアルキニルオキシ（例、  
エチニルオキシ、2-プロピニルオキシなど）が好ましい。

該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ（例、  
15 ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどなど）が挙げられる。

該アシルオキシとしては、炭素数 2～4 のアルカノイルオキシ（例、アセ  
チルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシな  
ど）が好ましい。

該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げ  
20 られる。

該置換基としての置換されていてもよいチオール基としては、チオール基  
およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用い  
られるものを有したチオール基（例えばアルキルチオ、アルケニルチオ、ア  
ルキニルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオなど）が挙げら  
25 れる。

該アルキルチオとしては、炭素数 1～10 のアルキルチオ（例、メチルチオ、  
エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチ  
オ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、  
ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチ



ルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。

該アルケニルチオとしては、炭素数 2 ~ 10 のアルケニルチオ (例、アリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ、2-シクロペンテニルメチルチオ、2-シクロヘキセニルメチルチオなど)

5 が好ましい。

該アルキニルチオとしては、炭素数 2 ~ 10 のアルキニルチオ (例、エチニルチオ、2-プロピニルチオなど) が好ましい。

該アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど) が挙げられる。

10     該アシルチオとしては、炭素数 2 ~ 4 のアルカノイルチオ (例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど) が好ましい。

該アリールチオとしてはフェニルチオ、4-クロロフェニルチオなどが挙げられる。

15     該置換基として示したエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、(i)カルボキシル基、(ii)カルボキシル基と炭素数 1 ~ 6 のアルキル基の結合したもの (即ちアルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-  
20     ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(iii)カルボキシル基と炭素数 3 ~ 6 のアルケニル基の結合したもの (即ちアルケニルオキシカルボニル、例えばアリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカルボニル、3-ヘ  
25     キセニルオキシカルボニル等)、および、(iv)カルボニル基とアラルキル基の結合したもの (即ちアラルキルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等) などが挙げられる。

上記の式 [I] 中、R<sup>1</sup>で示される炭化水素残基または複素環基における置換基は、さらにそれぞれ置換可能な任意の位置に適当な置換基を 1 個以上、好ましくは 1 ~ 3 個有していてもよい。かかる置換基としては、例えば C<sub>1-</sub>

$C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロ  
 アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{4-8}$ シクロアルカジエニル基、  
 アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基（例、アリ  
 ール $C_{1-6}$ アルキル基など）、アミノ基、N-モノ置換アミノ基、N,N-ジ  
 5 置換アミノ基、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カル  
 バモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、フェニルカル  
 バモイルなど）、N,N-ジ置換カルバモイル基（N,N-ジメチルカルバモ  
 イル、N,N-ジエチルカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノ  
 カルバモイルなど）、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基（例、  
 10 メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、  
 p-トルエンスルファモイルなど）、N,N-ジ置換スルファモイル基（例、  
 N,N-ジメチルスルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイル、  
 ピペリジノスルファモイル、モルホリノスルファモイルなど）、カルボキシ  
 15 ル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシ  
 カルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブト  
 キシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、  
 ヒドロキシ基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、 $C_{2-10}$ アルケニルオキシ基、 $C_{3-7}$   
 シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メル  
 カプト基、 $C_{1-10}$ 低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、  
 20 スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、オ  
 キソ基などが挙げられる。かかる置換基の具体例としては、例えば、前記し  
 た炭化水素残基、複素環基およびアミノ基上の置換基として示したものと同  
 様のものが挙げられる。

上記の式〔I〕中、 $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基と  
 25 しては、好ましい一例として、式 $-CH_2-X^3-Z^1$ 〔式中、 $X^3$ は酸素原  
 子、酸化されていてもよい硫黄原子または $-(CH_2)_x-$ （式中、 $x$ は0～5  
 の整数を示す）を、 $Z^1$ は置換されていてもよい炭化水素残基、環構成原子  
 により $X^3$ と結合する置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される基  
 が挙げられる。

$X^3$ で表される酸化されていてもよい硫黄原子としては、チオ基、スルフィニル基およびスルホニル基が挙げられ、とりわけ、チオ基が好ましい。

$X^3$ は、好ましくは、 $-(CH_2)_x-$ （式中、 $x$ は0～2の整数、より好ましくは $x$ は0である）である。

- 5       $Z^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基としては、前述の $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基として例示されたものと同様のものが挙げられる。

- 10       $Z^1$ で表される環構成原子により $X^3$ と結合する置換されていてもよい複素環基としては、前述の $R^1$ で表される置換されていてもよい複素環基として例示されたもののうち、環構成原子により $X^3$ と結合するものと同様のものが挙げられる。このうち、2ないし3個のヘテロ原子（例、酸素原子、窒素原子、硫黄原子）を含む芳香族5員複素環基が好ましい。

- 15      上記の式〔I〕中、 $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基の好ましい一例として、式 $-(CH_2)_y-Z^2$ （式中、 $y$ は1～4の整数を、 $Z^2$ は置換されていてもよい含窒素不飽和複素環基であって、構成窒素原子において結合するものをそれぞれ示す。）で表わされる基が挙げられる。

- 20      該置換されていてもよい含窒素不飽和複素環基の含窒素不飽和複素環基としては、例えば、窒素原子を1個以上環構成原子として含む不飽和複素環が挙げられる。このような不飽和複素環基の具体例としては、例えば、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-4-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、ピロール-1-イル、テトラゾール-1-イル、2-ピロリン-1-イル、3-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、3-ピラゾリン-1-イル等5員環の含窒素不飽和複素環基が好ましく、これらは縮合環を形成していてもよい（例、ベンズイミダゾール-1-イル、インドール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、ベンズトリアゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-2-イル、イソインドール-2-イル、7-プリニル、1H-ピロロ〔1,2-a〕イミダゾール-1-イル、1H-ピロロ〔1,2-
- 25

b) {1, 2, 4} トリアゾール-1-イル、1, 8 a-ジヒドロイミダゾ {1, 2-a} ピリジン-1-イル、1, 8 a-ジヒドロ {1, 2, 4} トリアゾロ {1, 5-a} ピリジン-1-イル、3, 3 a-ジヒドロ {1, 2, 4} トリアゾロ {1, 5-a} ピリミジン-3-イル、1, 8 a-ジヒドロイミダゾ {1, 2-a} 5  
ピリミジン-1-イル、1 H-ピラゾロ {4, 3-d} オキサゾール-1-イル、4 H-イミダゾ {4, 5-d} チアゾール-4-イル等)。また、これら 5 員環の含窒素不飽和複素環基に加えて、1, 4-ジヒドロピリジン-1-イル、1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル等の 6 員環の含窒素不飽和複素環基も挙げられる。

10 上記の式 [I] 中、 $R^1$  で表される置換されていてもよい炭化水素残基として  
式  $-(CH_2)_z-Z^3$  で表される基が、好ましい一例として挙げられる。式中、 $z$  は、1~4 の整数を、 $Z^3$  は式  $-N(R^5)(R^6)$  [式中、 $R^5$ ,  $R^6$  は、同一または異なって、水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されて  
15 いてもよい複素環基を示し、または  $R^5$  と  $R^6$  が互いに結合して置換されていてもよい複素環基を形成していてもよい] で表される置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

$R^5$ ,  $R^6$  で表される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、それぞれ前  
20 述の  $R^1$  について例示した置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基の複素環基と同様のものがそれぞれ挙げられる。

$R^5$  と  $R^6$  は互いに結合して環を形成することもあるが、このような  $-N(R^5)(R^6)$  の例としては、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、ホモピペラジン-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 3, 4-トリアゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、テトラゾール-1-イル、ベンズイミダゾ

ールー1-イル、インドールー1-イル、1H-インダゾールー1-イル等  
が挙げられる。これらの環は、その環上の置換可能な任意の位置に置換基を  
1～3個有していてもよい。かかる置換基としては、 $R^1$ で表される置換さ  
れていてもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環基上の置換  
5 基として例示したものと同様のものが挙げられる。該置換基にさらに置換基  
を有していてもよく、該さらに置換基を有していてもよい置換基としては、  
上記した炭化水素残基または複素環基の置換基にさらに置換基を有していて  
もよい置換基と同様のものが挙げられる。

$R^5$ ,  $R^6$ で表される炭化水素残基および複素環基は、その鎖上または環上  
10 の置換可能な任意の位置に置換基を1～3個有していてもよい。かかる置換  
基としては、 $R^1$ で表される置換されていてもよい炭化水素残基および置換  
されていてもよい複素環基上の置換基として例示したものと同様のものが挙  
げられる。該置換基にさらに置換基を有していてもよく、該さらに置換基を  
有していてもよい置換基としては、上記した炭化水素残基または複素環基の  
15 置換基にさらに置換基を有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

上記の式 [I I] 中、 $R^4$ で示される置換されていてもよい複素環基の具  
体例としては、前記した $R^1$ で示される置換されていてもよい複素環基の具  
体例と同様のものが挙げられる。

上記の式 [I I] 中、 $R^4$ で示される置換されていてもよいアミノ基の具  
20 体例としては、式- $N(R^5)(R^6)$  [式中、 $R^5$ および $R^6$ は、前記と同意義  
を有する] で示される置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

上記の式 [I], [I I] 中、 $X^1$ または $X^2$ で表される酸化されていても  
よい硫黄原子としては、チオ基、スルフィニル基およびスルホニル基が挙げ  
られ、とりわけ、チオ基が好ましい。

25 上記の式 [I], [I I] 中、GまたはG'で表されるエステル化されてい  
てもよいカルボキシル基としては、(i)カルボキシル基、(ii)カルボキシル基  
と炭素数1～6のアルキル基の結合したもの（即ち、アルコキシカルボニル、  
例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、  
イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、

sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、(iii)カルボキシル基と炭素数3~6のアルケニル基の結合したもの(即ち、アルケニルオキシカルボニル、例えばアリル(allyl)オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペン  
5 テニルオキシカルボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、および、  
(iv)カルボニル基とアラルキルオキシ基の結合したもの(即ち、アラルキル  
オキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカル  
ボニル等)などが挙げられる。該アラルキルオキシカルボニル基における  
アラルキル基としては、アリール基を置換基として有するアルキル基(アリー  
10 ルアルキル基)を意味する。該アリール基としては、例えば、フェニル、ナフ  
チルなどが挙げられ、これらは前記 $R^1$ で示される置換されていてもよい複  
素環基が有する置換基と同様の置換基を有していてもよい。該アルキル基と  
しては、炭素数1~6の低級アルキル基が好ましい。該アラルキル基の好適  
な例としては、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、(1  
15 -ナフチル)メチル、(2-ナフチル)メチルなどが挙げられ、なかでもベンジ  
ル、フェネチルなどが好ましい。

上記の式[I]中、Gで表わされるアミド化されたカルボキシル基は、 $-C(=O)N(R^7)(R^8)$ (式中、 $R^7$ および $R^8$ は前記 $R^5$ および $R^6$ と同意義)で表  
される。

20 上記の式[I]中、Gで表わされるアシル基は、ホルミル基、または式  
 $-C(=O)R^9$ (式中、 $R^9$ は炭素数1~10のアルキル基または、炭素数2~1  
0のアルケニル基または炭素数6~14のアリール(aryl)基を示す)で表  
される基が挙げられる。 $R^9$ で示される炭素数1~10のアルキル基、炭素  
数2~10のアルケニル基または炭素数6~14のアリール基の具体例とし  
25 ては、前記したそれぞれのものと同様のものが挙げられる。

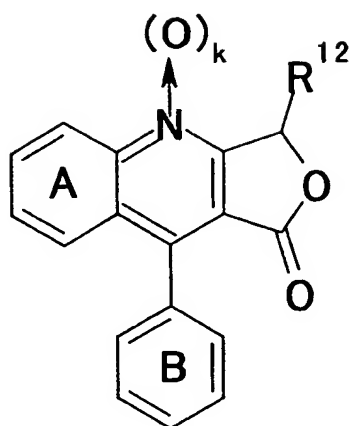
Gがヒドロキシアルキル基であるとき、かかるヒドロキシアルキル基のアル  
キル基としては、上記 $R^1$ で表される炭化水素残基の例として示したうち  
炭素数1~8のアルキル基が挙げられる。該ヒドロキシアルキル基は、好ま  
しくは、 $-CH_2OH$ または $-CH(OH)-R^{10}$ ( $R^{10}$ は、上記 $R^1$ で表さ

れる炭化水素残基の例として示したうち炭素数 1～7 のアルキル基が挙げられる。) で表される。この式中の  $R^{10}$  は、好ましくは、メチル、エチルなどである。

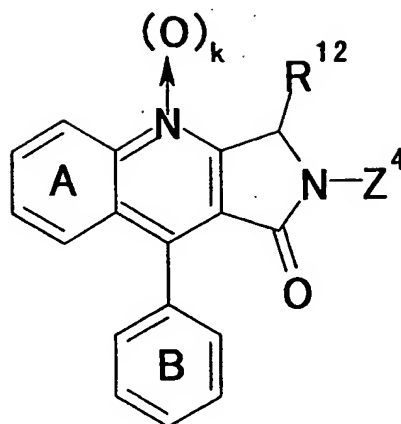
G が保護されたヒドロキシアルキル基であるとき、この基中の保護された  
5 ヒドロキシは、式  $-CH_2OCOR^{11}$  または  $-CH(OCOR^{12})-R^{10}$  ( $R^{10}$  は上記と同意義を有し、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基またはアリール基を示す) で表される。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  で示されるアルキル基としては、炭素数 1～6 のアルキル基、  
例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、  
10 sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  で示されるアラ  
ルキル基としては、 $C_{6-14}$  アリール基を置換基として有する炭素数 1～4  
のアルキル基 ( $C_{6-10}$  アリール-アルキル基) などを意味する。該  $C_{6-10}$   
アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられ、該アラ  
ルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、  
15 (1-ナフチル) メチル、(2-ナフチル) メチルなどが挙げられる。 $R^{11}$   
および  $R^{12}$  で示される  $C_{6-10}$  アリール基としては、例えば、フェニル、ナ  
フチル等が挙げられる。

G' がハロゲン原子であるとき、かかるハロゲン原子としては、塩素、臭素、  
ヨウ素、フッ素、好ましくは塩素又は臭素が挙げられる。

20 上記の式(I)中、Y が C-G であるとき、 $R^1$  と G は互いに結合して 5 員  
環を形成していてもよい。かかる構造は、次式 [III] および [IV] で表される。



[ III ]



[ IV ]

〔式中、 $R^{12}$ は水素、置換されていてもよい炭化水素残基または置換されていてもよい複素環基を、 $Z^4$ は置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基をそれぞれ示し、他の各記号は前記と同意義を有する。〕

式 [III] および [IV] 中、 $R^{12}$  および  $Z^4$  で表わされる置換されていてもよい炭化水素残基および置換されていてもよい複素環基としては、前記した  $R^1$  として例示したものと同様のものが挙げられる。 $Z^4$  で表わされる置換されていてもよいアミノ基の具体例としては、前記した  $Z^3$  で表わされる置換されていてもよいアミノ基のそれらと同様のものが挙げられる。

また、 $R^2$  と  $R^3$  は互いに結合して隣接するチオフェン環上の炭素原子（即ちビニレン基）とともに形成される 5～7 員環を形成していてもよい。 $R^2$  と  $R^3$  が互いに結合して形成される該 5～7 員環としては、(i)  $C_{5-7}$  脂環式炭化水素基、または、(ii) 1 個～4 個の酸素原子、酸化されていてもよい 1 個～4 個の硫黄原子もしくは置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル）で置換されていてもよい 1 個の窒素原子を含む 5～7 員複素環基が挙げられる。

$R^2$  と  $R^3$  が互いに結合して形成される該 5～7 員環の  $R^2$  および  $R^3$  部分は、  
 $-R^2-R^3-$  で表され、具体的には例えば、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-N(M)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=N-CH_2-$



$\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}(\text{M})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{M})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ などが挙げられる。、好ましくは、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{M})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ （Mは、メチル、エチル、プロピル、ベンジルなど）、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ が挙げられる。

上記の式(I)中、Mは水素原子、置換されていてもよい炭化水素残基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基または置換されていてもよいスルホニル基を示す。

Mで示される置換されていてもよい炭化水素残基としては、 $\text{R}^1$ で示される置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。例えば、Mで示される置換されていてもよい炭化水素残基としては、置換されていてもよい $\text{C}_{1-4}$ アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、ベンジル、フェネチル、2-、3-または4-ピリジルメチル、フェニル基で置換されていてもよい $\text{C}_{1-4}$ アルキル基等）が挙げられる。

Mで示される置換されていてもよいアシル基としては、上記 $\text{R}^1$ で示される置換されていてもよい炭化水素残基および複素環基の置換基としてのアシル基として例示したものと同様のアシル基が挙げられる。

Mで示される置換されていてもよいカルバモイル基としては、 $\text{R}^{13}\text{NHCO}-$ で表されるものが挙げられる（ $\text{R}^{13}$ は前記 $\text{R}^1$ と同意義）。

Mで示される置換されていてもよいチオカルバモイル基としては、 $\text{R}^1\text{NHCS}-$ で表されるものが挙げられる（ $\text{R}^{13}$ は前記 $\text{R}^1$ と同意義）。

Mで示される置換されていてもよいスルホニル基としては、 $\text{R}^1\text{SO}_2-$ で表されるものが挙げられる（ $\text{R}^{13}$ は前記 $\text{R}^1$ と同意義）。

Mで表わされる置換されていてもよい炭化水素残基としては、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基〔とりわけ、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）〕またはフェニル基で置換されていてもよい $\text{C}_{1-4}$ アル

キル基が好ましい。

Mで表される置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基の鎖上の置換基としてのフェニル基は、さらにその置換可能な任意の位置に置換基を1個以上、好ましくは1~3個有していてもよく、該置換基としては、該R<sup>1</sup>で示される炭化水素残基および複素環基上の置換基として示したものと同様な、C<sub>1-10</sub>低級アルキル基、C<sub>2-10</sub>低級アルケニル基、C<sub>2-10</sub>低級アルキニル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル基、C<sub>4-7</sub>シクロアルカジエニル基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基（例、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基など）、アミノ基、N-モノ置換アミノ基、N,N-ジ置換アミノ基、アミジノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、フェニルカルバモイルなど）、N,N-ジ置換カルバモイル基（例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、モルホリノカルバモイルなど）、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、p-トルエンスルファモイルなど）、N,N-ジ置換スルファモイル基（例、N,N-ジメチルスルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイル、ピペリジノスルファモイル、モルホリノスルファモイルなど）、カルボキシ基、C<sub>1-10</sub>低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ヒドロキシ基、C<sub>1-10</sub>低級アルコキシ基、C<sub>2-10</sub>低級アルケニルオキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、C<sub>1-10</sub>低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、オキソ基、ハロゲンなどが挙げられる。

Mで表される置換されていても炭化水素残基としては、フェニルC<sub>1-3</sub>アルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、4-メトキシベンジルなど）が、より好ましい。

$R^2$ と $R^3$ が互いに結合して形成される置換されていてもよい5～7員環  
 ( $-R^2-R^3-$ )としては、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-B-OCH_3)-CH_2-CH_2-$  (Bはp-フェニレン基を示す)、 $-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ などが好ましい。

$R^2$ および $R^3$ において特に好ましいものとしては、 $R^2$ および $R^3$ が共にメチル基であるか、 $R^2$ と $R^3$ が互いに結合して $-R^2-R^3-$ が $-CH_2-N(M)-CH_2-CH_2-$  (Mは水素原子、 $C_{1-3}$ アルキルまたはベンジル)である窒素原子を含む6員環が挙げられる。

上記の式 [I] 中、環Aおよび環Bは置換基を有してもよく、このような置換基としては例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、置換されていてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換されていてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基 (例、 $C_{1-10}$ アルカノイル基、 $C_{2-10}$ アルケノイル基、 $C_{2-10}$ アルキノイル基)、エステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよい芳香族環基が用いられる。

環Aおよび環Bの置換基として示したハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基としては炭素数1～10の直鎖状アルキル、炭素数3～10の分枝状アルキル、炭素数3～10の環状アルキルのいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。これら $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基は、それぞれその置換可能な任意の位置に、Rまたは $Z^1$ で表される炭化水素残基および複素環基について前述した置換基と同様の置換基を1～3個有していてもよい。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよい水酸基としては、(i)水酸基、および、(ii)水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した水酸基（例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシ、アリールオキシなど）が挙げられる。

該アルコキシとしては、炭素数1～10のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど）が好ましい。

該アルケニルオキシとしては、炭素数2～10のアルケニルオキシ（例、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど）が挙げられる。

該アルキニルオキシとしては、炭素数2～10のアルキニルオキシ（例、プロピニルオキシなど）が挙げられる。

該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルコキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）が挙げられる。

該アシルオキシとしては、炭素数2～4のアルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）が好ましい。

該アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどが挙げられる。

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいチオール基としては、(i)チオール基、および、(ii)チオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオなどが挙げられる。

該アルキルチオとしては、炭素数1～10のアルキルチオ（例、メチルチ

オ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなど)が好ましい。

- 5     該アルケニルチオとしては、炭素数2～10のアルケニルチオ(例、アリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ、2-シクロペンテニルメチルチオ、2-シクロヘキセニルメチルチオなど)が挙げられる。

- 10    該アルキニルチオとしては、炭素数2～10のアルキニルチオ(例、エチニルチオ、2-プロピニルチオなど)が挙げられる。

該アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)が挙げられる。

- 15    該アシルチオとしては、炭素数2～4のアルカノイルチオ(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)が好ましい。

該アリールチオとしてはフェニルチオ、4-クロロフェニルチオなどが挙げられる。

- 20    環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいアミノ基としては、(i)アミノ基、および、(ii)炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数2～10のアルキニル、炭素数1～10のアシル基、炭素数6～12の芳香族基もしくは複素環基を1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。
- 25

環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよいアシル基としては、(i)ホルミル、および、(ii)炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数2～10のアルキニルもしくは炭素数6～12の芳香族基がカルボニル基と結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチ

5      リル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、  
ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカル  
ボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロト  
ニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等)が挙  
げられる。

10      環Aおよび環Bの置換基として示したエステル化されていてもよいカルボ  
キシとしては、(i)カルボキシル基、(ii)カルボキシル基と炭素数1~6のア  
ルキル基の結合したもの(即ち、アルコキシカルボニル、例えばメトキシカ  
ルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカ  
15      ルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカ  
ルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシ  
ルオキシカルボニル等)、(iii)カルボキシル基と炭素数3~6のアルケニル  
基の結合したもの(即ち、アルケニルオキシカルボニル、例えばアリル(allyl)  
オキシカルボニル、クロチルオキシカルボニル、2-ペンテニルオキシカル  
15      ボニル、3-ヘキセニルオキシカルボニル等)、および、(iv)カルボニル基  
とアラルキルオキシ基の結合したもの(即ち、アラルキルオキシカルボニル、  
例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)などが  
挙げられる。

20      環Aおよび環Bの置換基として示した置換されていてもよい芳香族環基と  
しては、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素残基(例、フェニル、ナフチル、アントリル  
等)および複素芳香族残基(例、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリ  
ル、チアゾリル等)などが挙げられる。

25      かかる環Aおよび環Bの置換基は、それぞれの環上の置換可能ないずれの  
位置に置換していてもよく、かつそれぞれ同一または異なって1~4個置換  
していてもよい。環Aまたは環B上の置換基が互いに隣接しているときは、  
隣接する置換基が連結して、 $-(CH_2)_t-$ または $-O-(CH_2)_t-O-$ (こ  
こで、 $t$ は3~5の整数、 $l$ は1~3の整数を示す)で示される環を形成し  
ていてもよく、かかる環は、ベンゼン環の炭素原子とともに形成される5~  
7員環を含む。

好ましくは、環Aは少なくとも1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、さらに好ましくは少なくとも1個のメトキシで置換されている。さらに好ましくは、環Aは同一または異なる2個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、好ましくはメトキシで置換されている。具体的には例えば、環Aが、キノリン環またはキナゾリン環の6位および7位で2個のメトキシ基により置換されている場合が特に好ましい。

好ましくは、環Bは少なくとも1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、さらに好ましくは少なくとも1個のメトキシまたはイソプロポキシで置換されている。さらに好ましくは、環Bは同一または異なる2個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）で置換されている。具体的には例えば、環Bが、3位でメトキシ基またはイソプロポキシ基により置換され、かつ、4位でメトキシ基より置換されている場合が特に好ましい。

上記式〔I I〕で示される化合物の環Dは少なくとも1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）、さらに好ましくは少なくとも1個のメトキシまたはイソプロポキシで置換されている。さらに好ましくは、環Dは1個のアルコキシ基（好ましくはC<sub>1-3</sub>アルコキシ基）で置換されている。具体的には例えば、環Dが、4位でメトキシ基より置換されている場合が特に好ましい。

上記式〔I〕で表わされる化合物において、特に好ましいものとして、YがC-G''（G''はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である化合物が挙げられる。

上記式〔I I〕で表わされる化合物において、特に好ましいものとして、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が結合して置換されていてもよい5～7員環を形成し、具体的にはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は互いに結合して隣接するチオフェン環上の水素原子（即ちビニレン基）とともに形成される5～7員環を形成し、Wで表わされるC-G'のG'がハロゲン原子を示す化合物が挙げられる。例えば、

- 3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-  
2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-c']ジピリジン、  
3-クロロ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒ  
ドロ-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-c']ジピ  
5 リジン、  
3-クロロ-4-(4-エトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-  
2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-c']ジピリジン、  
3-ブromo-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-  
2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-c']ジピリジン、  
10 7-アセチル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-ヒドロ  
キシ-3-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2,  
3-b:5, 4-c']ジピリジン、  
7-アセチル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-ヒドロ  
キシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-  
15 c']ジピリジン、  
7-アセチル-3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキ  
シフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-c']  
ジピリジン、  
7-アセチル-3-クロロ-4-(4-エトキシフェニル)-5, 6, 7, 8-  
20 テトラヒドロ-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:5, 4-c']  
ジピリジン、  
7-アセチル-3-クロロ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5, 6,  
7, 8-テトラヒドロ-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2, 3-b:  
5, 4-c']ジピリジン、またはそれらの塩が挙げられる。

- 25 本発明で 사용할 수 있는キノリンもしくはキナゾリン誘導體または  
チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導體의 鹽としては、藥学的に許  
容される鹽が好ましく、例えば無機鹽基との鹽、有機鹽基との鹽、無機酸と  
의 鹽、有機酸との鹽、鹽基性または酸性アミノ酸との鹽などが挙げられる。

該無機鹽基との鹽の好適な例としては、アルカリ金属鹽(例、ナトリウム



塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

該有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、  
5 トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、  
10 フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、  
15 例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

これらの塩の中でも、ナトリウム塩、カリウム塩が最も好ましい。

また、本願発明におけるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩は、水和物であってもよい。

20 本発明におけるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体は、例えば、特開平6-306052号公報（ヨーロッパ特許出願公開EP-A-567107号公報）、特開平7-118266号公報（EP-A-608870号公報）、特開平7-69890号公報（EP-A-634169号公報）、特開平8-53419号公報（EP-A-686630号公報）、特開平8-225531号公報（国際特許出願公開WO95/24394号公報）、特開平8-225577号公報（WO96/14319号公報）、特開平10-36374号および10-59977号公報（WO97/40050号公報）等に記載の製造法またはそれに準じた方法に従って、容易に製造することができる。

本発明の徐放性経口製剤に含有されるゲル形成物質としては、水溶性高分子化合物が好適である。水溶性高分子化合物としては、好ましくは約2ないし36000 mPa・s、さらに好ましくは約2ないし4000 mPa・s、より好ましくは2ないし1500 mPa・s〔乾燥物換算2% (W/W) 水溶液を20℃  
5 ±0.1℃の条件下で測定〕の粘度を有する化合物が好ましい。水溶性高分子化合物は具体的には、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールなどが挙げられる。

該セルロース誘導体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔例、グレード TC-5EW (粘度：2ないし4 mPa・s)、TC-5  
10 MW (粘度：3ないし6 mPa・s)、TC-5R (粘度：4ないし8 mPa・s)、TC-5S (粘度12ないし18 mPa・s)、60SH-50 (粘度：40ないし60 mPa・s)、65SH-50 (粘度：40ないし60 mPa・s)、65SH-400 (粘度：320ないし480 mPa・s)、90-SH400 (粘度：320ないし480 mPa・s)、90SH-30000F (粘度：24000  
15 ないし36000 mPa・s)等〕、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムなどが挙げられる。

該ポリビニル系高分子化合物としては、例えば、ポリビニルピロリドン、  
20 カルボキシビニルポリマーなどが挙げられる。

該多価アルコールとしては、本明細書においては25℃で固体である多価アルコールを示し、例えば、ポリエチレングリコール（好ましくは平均分子量約8000から70000のポリエチレングリコール）、ポリプロピレンアルコール、ポリグリセリンなどが挙げられる。

25 該ゲル形成物質として、好ましくはセルロース誘導体、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースさらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースが用いられる。

本発明の徐放性経口製剤に含有される崩壊助剤としては、糖類が好ましく、該糖類としては、例えば、糖アルコール（例、エリスリトール、ソルビトール

ル、マンニトール、マルチトール、キシリトール、還元澱粉糖化物、還元ガラチノースなど）、単糖類（例、グルコース、マンノース、キシロース、ガラクトース、タロースなど）、多糖類（例、マルトース、乳糖（ラクトース）、シュークロースなど）などが挙げられる。

- 5      該糖類として、より好ましくは、エリスリトールまたはソルビトールが用いられる。

- (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(2)ゲル形成物質が、重量比で、約1：約0.1～100となるように混合して用いるのが好ましい。該比率としては、約1：約0.1～50が好ましく、約1：約0.2～20がさらに好ましい。
- 10

- 本発明の経口徐放性製剤にさらに(3)崩壊助剤を配合する場合、(1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(2)ゲル形成物質：(3)崩壊助剤が、重量比で、約1：約0.1～50：約0.01～50となる量を用いるのが好ましく、重量比で、約1：約0.1～50：約0.05～30となる量を用いるのがさらに好ましく、重量比で、約1：約0.2～20：約0.1～20が最も好適である。
- 15

- 本発明の経口徐放性製剤において、ゲル形成物質は製剤全体に対して、好ましくは約10重量%以上、よりに好ましくは約10ないし99.9重量%、さらに好ましくは約15ないし95重量%、とりわけ好ましくは約20ないし90重量%配合される。
- 20

本発明の経口製剤にさらに崩壊助剤を配合する場合、崩壊助剤は製剤全体に対して、好ましくは約1重量%以上、より好ましくは約1ないし90重量%、さらに好ましくは約3ないし70重量%、とりわけ好ましくは約5ないし50重量%、最適には約5ないし23重量%配合される。

- 25      本発明の徐放性経口製剤は、例えば、錠剤、顆粒剤などに成形される。顆粒剤を含むカプセル剤でもよい。その際、ゲル形成物質および崩壊助剤は製剤内部に配合されていても、製剤表面にコーティングされていてもよい。

徐放性経口錠は、有効成分とその他の製剤添加物を混合した後、直接加圧成形（打錠）すること、あるいは一旦加圧成形した後に顆粒化し加圧成形（打

錠)することにより得ることもできる。また、有効成分および賦形剤を含む混合物を造粒後、整粒末とした後、その他の製剤素材を混合し打錠しても良い。

前記造粒末は、結合剤を用い、慣用の湿式造粒法および乾式造粒法などの方法で調製できる。好ましい造粒末は、湿式造粒法、例えば、攪拌造粒法、流動造粒法などにより得られる。造粒末の平均粒径は、例えば、約0.1～2000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約10～500  $\mu\text{m}$ 程度である。

本発明の錠剤は、通常一般に用いられる自体公知の方法に従って製剤化することができる。例えば、本発明で使用する薬物に、薬学的に許容される担体を配合し、錠剤に成形することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。なお、これらの薬学的に許容される担体が、上記したゲル形成物質または崩壊助剤としての作用を有する化合物である場合には、本発明の経口製剤中の配合比率および配合割合に、該化合物の配合量を加えて算出するものとする。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、 $\alpha$ 化でんぷん、部分 $\alpha$ 化でんぷん、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。好ましくは、結晶セルロースが用いられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセ

ルコースなどが挙げられる。

必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。

- 5      そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、ブルロニック F 68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、  
10      オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）などが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

- 15      抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。着色剤としては、酸化チタン、三二酸化鉄（ベンガラ）、食用色素などが挙げられる。甘味剤としては、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、ステビアなどが挙げられる。

- 20      また、例えば、本発明の徐放経口製剤を顆粒剤として製造する場合は、(1) キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体および(2)ゲル形成物質、さらに必要により(3)崩壊助剤を混合した後、適当な溶媒に溶解した結合液を用い、常法により練合、造粒、乾燥、整粒し、顆粒を製造する。この顆粒をカプセルに充填し、カプセル剤とすることもできる。

- 25      本発明の徐放性経口製剤は、ゲル形成物質等の配合量により、あるいはゲル形成物質および崩壊助剤等の配合量により、薬物の放出期間を適宜調節することができる。本発明の徐放性経口製剤は、通常、約 1 ～ 48 時間、好ましくは、約 1 ～ 24 時間、より好ましくは約 3 ～ 24 時間の徐放時間を示す。

本発明において、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、抗炎症作用を

有し、さらに抗関節炎作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、関節に炎症症状を呈する総ての関節炎の予防または治療剤などとして用いることができる。該関節炎としては、例えば、慢性関節リウマチ等が挙げられる。

また、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、抗リウマチ作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、リウマチ等の予防または治療剤などとして用いることができる。

また、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、骨吸収抑制作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、関節炎に伴う骨破壊、骨吸収抑制剤、骨粗鬆症等の予防・治療剤などとして用いることができる。

また、例えば、キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、免疫性サイトカイン産生抑制作用を有する場合に、本発明の徐放性経口製剤は、免疫が関与すると考えられる疾患の予防・治療剤、または／および臓器移植後の拒絶反応の予防・治療剤などとして用いることができる。

キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体またはその塩が、免疫調節作用または免疫性サイトカイン〔例えば、インターロイキン-2 (IL-2)、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) など] の産生を抑制する作用を有する場合、本発明の徐放性経口製剤は、自己免疫疾患を含む免疫が関与すると考えられる疾患の予防または治療剤などとして用いることができる。

かかる対象疾患としては、例えば全身性エリセマトーデス、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、多発性硬化症、乾癬、慢性肝炎、膀胱ガン、乳ガン、子宮頸部ガン、慢性リンパ性白血球、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、結腸ガン、直腸ガン、ヘリコバクターピロリ感染症、ホジキン病、インスリン依存性糖尿病、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺ガン、卵巣ガン、消化性潰瘍、前立腺ガン、敗血症ショック、結核、不妊症、動脈硬化、ベーチュット病、喘息、アトピー性皮膚炎、腎炎、全身

性真菌感染症、急性バクテリア髄膜炎、急性心筋梗塞、急性膵炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、慢性膵炎、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、AIDS、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ、侵襲性ブドウ状球菌感染症、末梢血管疾患、敗血症、間質性肝疾患、時局性回腸炎などが挙げられる。とりわけ、  
5 本発明の徐放性経口製剤は、全身性エリセマトーデス、慢性肝炎、間質性肝疾患、喘息、乾癬、潰瘍性大腸炎、クローン病、限局性回腸炎または多発性硬化症等の予防または治療剤などとして用いられる。

本発明の経口製剤は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、ウマ、  
10 豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全に用いることができる。

本発明の徐放性経口製剤は、薬物を一定量長期にわたって放出するため、安定した薬効が得られるため、効能の高い製剤として使用される。

本発明の徐放性経口製剤の投与量は、含有されるキノリンもしくはキナゾ  
15 リン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の種類、含量、剤型、投与対象動物などにより異なるが、これらの薬物の有効量であればよく、成人（体重50Kgとして）一人あたり、約10～500mgを、1日3回ないし1日に1回投与すればよい。

20 以下に実施例、参考例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

以下の実施例1～16および参考例1において用いられる化合物Aは、エ  
チル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,  
4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートであ  
25 り、特開平7-118266号公報もしくは特開平8-67679号公報に記載の方法で製造された化合物を用いた。

#### 実施例 1

化合物A 400g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（グレード T

C-5 MW、信越化学株式会社製) 324 g とエリスリトール 40 g を転動流動造粒機 (MP-10、パウレック社製) に仕込み、給気温度 65℃、噴霧速度 19 g/min の条件で、10 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース 400 g を噴霧しながら流動造粒した。造粒後、品温 32℃ まで乾燥し、造粒末 600 g を秤量し、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 15 g、軽質無水ケイ酸 (グレード サイリシア 320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製) 6 g、ステアリン酸マグネシウム 6 g を添加し混合した。この混合物を打錠機 (Correct 19 K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵により錠剤とした (打錠圧 0.2 ton/杵)。錠剤をパワーミル (昭和技研株式会社、P-3) を用いパンチングサイズ 1.5 mm φ で整粒末とした。得られた整流末を再度打錠機 (Correct 19 K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵で 1 錠当たり 429 mg の錠剤を製造した (打錠圧 1.0 ton/杵)。

## 15 実施例 2

化合物 A 400 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (グレード TC-5 EW、信越化学株式会社製) 324 g を転動流動造粒機 (MP-10、パウレック社製) に仕込み、給気温度 60℃、噴霧速度 19 g/min の条件で、10 重量% のヒドロキシプロピルメチルセルロース 400 g を噴霧しながら流動造粒した。造粒後、品温 33℃ まで乾燥し、造粒末 600 g を秤量し、結晶セルロース (グレード アビセル PH 101、旭化成株式会社製) 15 g、軽質無水ケイ酸 (グレード サイリシア 320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製) 6.1 g、ステアリン酸マグネシウム 6.1 g を添加し混合した。この混合物を打錠機 (Correct 19 K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵により錠剤とした (打錠圧約 0.2 ton/杵)。錠剤をパワーミル (昭和技研株式会社、P-3) を用いパンチングサイズ 1.5 mm φ で整粒末とした。得られた整流末を再度打錠機 (Correct 19 K AWC、菊水製作所製) を用い、10 mm φ 隅角の杵により 1 錠当たり 400 mg の錠剤を得た (打錠圧 1.0 ton/杵)。



## 実施例 3 ～ 6

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.9 g [グレード TC-5EW (実施例 3)、グレード TC-5MW (実施例 4)、グレード TC-5R (実施例 5)、グレード TC-5S (実施例 6)]、結晶セルロース (グレード アビセル PH101、旭化成株式会社製) 100 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 400 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、10 mm φ 隅角の杵で、打錠圧 1.0 t o n / c m<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

10

## 実施例 7 ～ 8

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 925 mg [グレード TC-5EW (実施例 7)、グレード TC-5MW (実施例 8)]、結晶セルロース (グレード アビセル PH101、旭化成株式会社製) 75 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 300 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、10 mm φ 隅角の杵で、打錠圧 1.0 t o n / c m<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

15

## 実施例 9

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 630 mg (グレード TC-5MW)、結晶セルロース (グレード アビセル PH101、旭化成株式会社製) 70 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 270 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、10 mm φ 隅角の杵で、打錠圧 1.0 t o n / c m<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

20

## 実施例 10

化合物 A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.85 g (グレード TC-5EW)、結晶セルロース (グレード アビセル PH101、旭化成株式会社製) 150 mg を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末 600 mg

25

を秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10 mm  $\phi$  隅角の杵で、打錠圧1.0 t o n / c m<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。

#### 実施例 1 1

- 5 化合物A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1.8 g（グレード TC-5EW）、結晶セルロース（グレード アビセルPH101、旭化成株式会社製）100 mg、エリスリトール1 g、軽質無水ケイ酸（グレード サイリシア320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製）50 mg、ステアリン酸マグネシウム50 mgを秤量し、乳鉢で混合した。この混合末500 mgを秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10 mm  $\phi$  隅角の杵で、打錠圧1.0 t o n / c m<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。
- 10

#### 実施例 1 2

- 化合物A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1.8 g（グレード TC-5EW）、結晶セルロース（グレード アビセルPH101、旭化成株式会社製）100 mg、ソルビトール1 g、軽質無水ケイ酸（グレード サイリシア320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製）50 mg、ステアリン酸マグネシウム50 mgを秤量し、乳鉢で混合した。この混合末500 mgを秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10 mm  $\phi$  隅角の杵で、打錠圧1.0 t o n / c m<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。
- 15
- 20

#### 実施例 1 3 ~ 1 6

- 化合物A 2 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1.42 g（グレード TC-5MW）、結晶セルロース（グレード アビセルPH101、旭化成株式会社製）100 mg、軽質無水ケイ酸（グレード サイリシア320、ワイ・ケイ・エフ有限会社製）40 mg、ステアリン酸マグネシウム40 mg、添加剤400 mg〔乳糖（実施例13）、クロスカルメロースナトリウム（アクジゾル、旭化成㈱）（実施例14）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（グレード LH-31）（実施例15）、カルメロースカルシ
- 25

ウム（グレード ECG-505）（実施例16）]を秤量し、乳鉢で混合した。この混合末400mgを秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、10mmφ隅角の杵で、打錠圧1.0ton/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤を製造した。

5

#### 参考例1

化合物A478.9g、乳糖218.5g、コーンスターチ127.9gを転動流動造粒機（MP-10、パウレック社製）に仕込み、給気温度70℃、噴霧速度10g/minの条件で、6重量%のヒドロキシプロピルセルロース水溶液520gを噴霧しながら流動造粒した。造粒後、品温45℃まで乾燥し、この乾燥物をパワーミル（昭和技研株式会社 P-3、パンチングサイズ1.2mmφ）で粉碎して整粒末とした。ついで、この整粒末853gを用いて、クロスカルメロースナトリウム（アクジゾル、旭化成株式会社）45.5g、ステアリン酸マグネシウム2.7g、ポリエチレングリコール6000（三洋化成株式会社）9.1gを混合した。この混合末を、打錠機（Correct 19K AWC、菊水製作所製）を用い、7mmφ隅角の杵により1錠当たり190mgの錠剤を製造した（打錠圧1.0ton/cm<sup>2</sup>）。

10

15

#### 実験例1

実施例4、13、14、15、16で製造した錠剤につき、日本薬局方崩壊試験法に従って、ディスク無しで崩壊試験機（富山産業株式会社）を用い、崩壊時間を調べたところ、実施例4で得られた錠剤のそれは160分、実施例13の錠剤のそれは130分、実施例14の錠剤のそれは90～120分、実施例15の錠剤のそれは140分、実施例16の錠剤のそれは130分であった。

20

25

#### 実験例2

参考例1および実施例1～12で得られた錠剤1錠をそれぞれ精密に量り（WT）、0.6%ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）水溶液900mlを用

- い、パドル法により 50 rpm で試験を行った。経時的に 2 ml サンプル  
 グし、0.45  $\mu$ m のメンブランフィルターでろ過し、1 ml を正確に量り、  
 移動相 8 ml を正確に量り希釈し、試料溶液とした。別に化合物 A 20 mg  
 を精密に量り (WS)、移動相を加えて正確に 100 ml とした。この液 1  
 5 ml を正確にはかり、移動相 8 ml を正確に量り希釈し、標準溶液とした。  
 試料溶液と標準溶液 10  $\mu$ l につき、液体クロマトグラフ法で測定した。化  
 合物 A のピーク面積を QT と QS とし、次の式により溶出率を算出した。  

$$\text{溶出率 (\%)} = QT / QS \times 0.9 \times WS \times \text{含量} \times \text{理論処方量} / WT / 20$$
  
 結果を、[表 1] および [表 2] に示す。

10

[表 1]

参考例 1 の錠剤

時間(hr)	0	0.083	0.25	0.5	0.75
溶出率(%)	0	16.6	41.9	78.6	101

実施例 1 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5	6
溶出率(%)	0	9.8	27	45.2	61.7	75.1	84.3

15

実施例 2 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5	6
溶出率(%)	0	11.7	31.6	50.5	65.8	77.1	86.1

実施例 3 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	6	8
溶出率(%)	0	19.8	42.7	65.3	79.3	93.8	95.2

20

## 実施例 4 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	6	8
溶出率(%)	0	9.0	21.2	40.8	55	77.9	90.7

## 実施例 5 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	6	8
溶出率(%)	0	7.4	19.6	36.3	50.2	75.4	92.6

## 5 [表 2]

## 実施例 6 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	6	8
溶出率(%)	0	4.6	11	20.1	30.3	49.5	67.7

## 実施例 7 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5	6
溶出率(%)	0	35.8	72.7	86.1	112	104	106

## 10 実施例 8 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5	6
溶出率(%)	0	13.7	37.4	54.8	77	88.3	88.9

## 実施例 9 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5	6
溶出率(%)	0	16.8	38.9	57.7	84.6	86.8	92.6

## 実施例 10 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5	6
溶出率(%)	0	19.1	35.6	45.9	59.2	60.9	65.2

## 実施例 1 1 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5
溶出率(%)	0	20.1	50.0	79.6	91.4	95.9

## 実施例 1 2 の錠剤

時間(hr)	0	1	2	3	4	5
溶出率(%)	0	28.7	63.3	92.5	98.1	99.9

5

上記〔表 1〕および〔表 2〕から明らかな如く、参考例 1 の錠剤は、0.75 時間で 100% 溶出するのに対し、実施例 1～12 の錠剤は徐放性を有することが分かる。

- 10      以下の実施例 17～19 および参考例 2 において用いられる化合物 B は、3-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ〔2,3-b:5,4-c'〕ジピリジンであり、以下の合成例 1-5 に記載の方法と同様の方法で製造された化合物を用いた。

15

3-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ〔2,3-b:5,4-c'〕ジピリジンの製造：

## 20      合成例 1

- アセトニトリル (48g) を 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (728ml) およびテトラヒドロフラン (900ml) の混合物に -70℃ で滴下した。-70℃ で 20 分間攪拌した後、4-メトキシベンゾイルクロリド (100g) のテトラヒドロフラン溶液 (200ml) を同温度で滴下した。反応混合物はさらに同温度で 30 分間かき混ぜた後、4 規定塩酸で酸性化した。室温で 30 分
- 25

間かき混ぜ、析出結晶をろ取し、 $\omega$ -シアノー-4-メトキシアセトフェノン (69.5g, 68%) を得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 127-128℃。

#### 5 合成例 2

合成例 1 で得られた化合物 (40g)、硫黄 (8g)、1-ベンジル-4-ピペリドン (43.2g)、モルホリン (19.9g) および 2-プロパノール (1000ml) の混合物を 70℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を室温で一晩静置した。析出結晶を濾取し、2-プロパノールで洗浄し、2-アミノ-6-ベンジル-  
10 3-(4-メトキシベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン (52.4g, 61%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。黄色プリズム晶。融点 164-165℃。

#### 合成例 3

15 合成例 2 で得られた化合物 (8g)、1,3-ジクロロアセトン (5.4g) およびテトラヒドロフラン (140ml) の混合物に、氷冷下で塩化アルミニウム (6.5g) を加えた後、2.5 時間還流した。反応混合物をトルエン (100ml)-水 (100ml) に攪拌しながら注いだ。トルエン層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後減圧下に溶媒を留去した。7-ベンジル-3-クロロ-2-クロロメチル-5,6,7,  
20 8-テトラヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b:5,4-c']ジピリジン (8.2g, 83%) を得た。エタノールから再結晶した。融点 194-195℃。

#### 合成例 4

25 合成例 3 で得られた化合物 (13.9g)、コハク酸イミド (4.4g)、炭酸カリウム (6.2g) および N,N-ジメチルホルムアミド (140ml) の混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した後、水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) した後減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶

出する部分より 7-ペンジルー 3-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-  
4-(4-メトキシフェニル)-2-(スクシンイミドメチル)チエノ[2,  
3-b:5, 4-c']ジピリジン (21 g, 58%) を得た。テトラヒドロ  
フラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 24  
1-243℃。

#### 合成例 5

合成例 4 で得た化合物 (14.5 g)、蟻酸 (29.1 ml)、10% パラ  
ジウム炭素 (50% 含水物、14.5 g) およびメタノール (500 ml) の  
混合物を室温で 21 時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮  
した。残渣を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は  
水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を留去、残渣物はシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (10:1, v/v) で溶出  
する部分から、化合物 B (5.0 g, 42%) を得た。酢酸エチル-メタノール  
から再結晶した。無色プリズム晶。融点 225-226℃。

#### 実施例 17

化合物 B 160 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (グレード T  
C-5 MW、信越化学株式会社製) 689.6 mg、結晶セルロース (グレ  
ード アビセル PH101、旭化成株式会社製) 96 mg、軽質無水ケイ酸  
4.8 mg およびステアリン酸マグネシウム 9.6 mg を秤量し、乳鉢で混  
合した。この混合末 300 mg を秤量し、万能試験機 (島津製作所) を用い、  
9.5 mm φ の杵で、打錠圧 1.0 ton/cm<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造し  
た。

#### 実施例 18~19

化合物 B 160 mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (グレード T  
C-5 EW、信越化学株式会社製) 497.6 mg、結晶セルロース (グレ  
ード アビセル PH101、旭化成株式会社製) 96 mg、軽質無水ケイ酸



4. 8 mg、ステアリン酸マグネシウム 9.6 mg および乳糖（実施例 18）  
あるいはソルビトール（実施例 19）192 mg を秤量し、乳鉢で混合した。  
この混合末 300 mg を秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、9.5  
mm φ の杵で、打錠圧 1.0 t o n / c m<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

5

#### 参考例 2

化合物 B 0.5 g、乳糖 2.21 g、コーンスターチ 0.4 g を乳鉢で混  
合した後、ヒドロキシプロピルセルロース 0.1 g を含む水溶液 0.7 g を  
加え練合を行った。40℃、16 時間真空乾燥を行った練合物を乳鉢で粉碎し、  
10 整粒末とした。整粒末 2.96 g にクロスカルメロースナトリウム 0.16  
g およびステアリン酸マグネシウム 0.016 g を混合した。この混合末 1  
70 mg を秤量し、万能試験機（島津製作所）を用い、7.5 mm φ の杵で、  
打錠圧 1.0 t o n / c m<sup>2</sup> で打錠し、錠剤を製造した。

#### 15 実験例 3

参考例 2 および実施例 17～19 で得られた錠剤 1 錠をそれぞれ精密に秤  
り、0.3% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 900 ml を用い、パドル法に  
より 50 r p m で試験を行った。経時的に 1 ml をサンプリングし、0.4  
5 μ m のメンブランフィルターで濾過し、0.2 ml を移動相 0.8 ml で  
20 希釈後、試料溶液とした。別に化合物 B を正確に秤り、0～62 μ g / m l  
の溶液を調製し、試料溶液と同様に希釈を行い標準溶液とした。標準溶液  
および試料溶液の 20 μ l につき、液体クロマトグラフ法で測定した。標準溶  
液から、試料溶液の濃度を求め、溶出率を算出した。結果を〔表 3〕に示す。

#### 25 〔表 3〕

参考例 2 の錠剤

時間(hr)	0	0.25	0.5	0.75	1
溶出率(%)	0	55.5	88.6	97.9	100.6

## 実施例 17 の錠剤

時間 (hr)	0	0.5	1	2	3	4	5
溶出率 (%)	0	4.6	11.4	25.2	34.4	51.7	61.0

## 実施例 18 の錠剤

時間 (hr)	0	0.5	1	2	3	4	5
溶出率 (%)	0	8.8	20.5	41.4	56.0	75.8	82.8

## 5 実施例 19 の錠剤

時間 (hr)	0	0.5	1	2	3	4	5
溶出率 (%)	0	18.6	44.8	77.0	85.6	90.3	91.5

## 産業上の利用可能性

本発明の経口製剤は、優れた徐放性を有するので、血中濃度が平滑化され、効果の持続、副作用の防止の点で、徐放性経口製剤として有利に用いることができる。

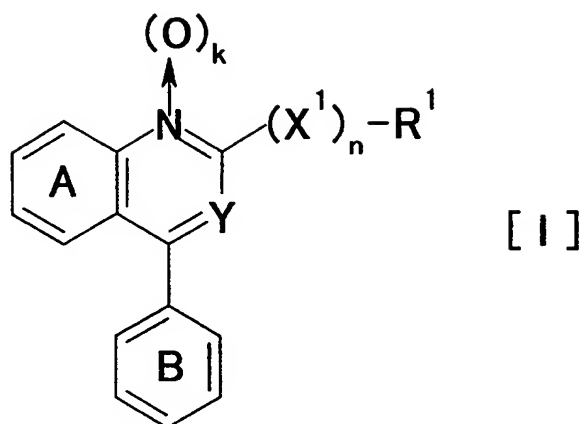
10

また、本発明の経口製剤は、その製造時における造粒物の流動性が良好であるので、打錠性が向上されている。

さらに、ゲル形成物質、さらに必要により崩壊助剤を製剤中に含有せしめることにより、薬物の放出を制御、とりわけ徐放化することができる。

## 請求の範囲

1. (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体および(2)ゲル形成物質を含有してなる徐放性経口製剤。
- 5 2. キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が、抗炎症作用もしくは抗リウマチ作用を有する化合物である請求項1記載の製剤。
3. さらに崩壊助剤を含有してなる請求項1記載の製剤。
4. ゲル形成物質が、水溶性高分子化合物である請求項1記載の製剤。
- 10 5. 水溶性高分子化合物が、セルロース誘導体、ポリビニル系高分子化合物または多価アルコールである請求項4記載の製剤。
6. 水溶性高分子化合物が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項4記載の製剤。
7. 崩壊助剤が、糖類である請求項3記載の製剤。
- 15 8. 糖類が糖アルコールである請求項7記載の製剤。
9. (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(2)ゲル形成物質が、重量比で、約1：約0.1～100である請求項1記載の製剤。
- 10 10. (1)キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体：(2)ゲル形成物質：(3)崩壊助剤が、重量比で、約1：約0.1～50：約0.01～50である請求項3記載の製剤。
11. ゲル形成物質が、製剤全体に対して約10重量%以上配合された請求項1記載の製剤。
12. キノリンもしくはキナゾリン誘導体が式

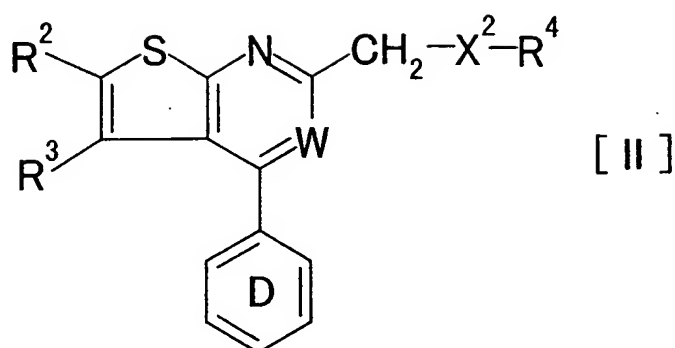


〔式中、Yは窒素原子またはC-G（Gはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基、保護されていてもよいヒドロキシアシル基またはハロゲン原子を示す。）を、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、X¹は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、nは0または1を、kは0または1を示す。GとR¹とは、互いに結合して環を形成していてもよい。環Aおよび環Bはそれぞれ置換基を有していてもよい。〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の製剤。

10 13. YがC-G'（G'はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す）であり、R¹が置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキル基（但し、含窒素不飽和複素環基の構成窒素原子において該C<sub>1-4</sub>アルキル基と結合している）であり、nが0である請求項12記載の製剤。

15 14. キノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体が、エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)キノリン-3-カルボキシレートである請求項13記載の製剤。

15 15. チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体が式



〔式中、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成していてもよい。 $W$ は窒素原子、 $C-G'$ （式中、 $G'$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基を、 $X^2$ は酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $-(CH_2)_q-$ （式中、 $q$ は0～5の整数を示す）で表わされる基を、 $R^4$ は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を、それぞれ示す。 $D$ 環は、置換されていてもよい。〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の製剤。

16. チエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体において、 $R^2$ と $R^3$ とが結合して置換されていてもよい5～7員環を形成しており、 $W$ は $C-G'$ （式中、 $G'$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基、またはハロゲン原子を示す。）で表される基であり、 $R^4$ は置換されていてもよい複素環である請求項15記載の製剤。

17. キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体を含有してなる経口製剤中に、ゲル形成物質を配合してなるキノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体の放出制御方法。

20 18. キノリンもしくはキナゾリン誘導体またはチエノピリジンもしくはチエノピリミジン誘導体含有徐放性製剤を製造するためのゲル形成物質の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05046

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495,  
A61K47/30, 47/32, 47/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495,  
A61K47/30, 47/32, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-118266, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 May, 1995 (09.05.95), Full text & EP, 608870, A1 & US, 5436247, A	1-18
Y	JP, 10-17497, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 January, 1998 (20.01.98), Full text (Family: none)	1-18
Y	JP, 9-136845, A (Euro Celtique SA.), 27 May, 1997 (27.05.97), Full text (Family: none) & EP, 253104, A1 & US, 4861598, A	1-18
Y	JP, 6-9388, A (Kodama K.K.), 18 January, 1994 (18.01.94), Full text (Family: none)	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 December, 1999 (20.12.99)

Date of mailing of the international search report  
11 January, 2000 (11.01.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495, A61K47/30, 47/32, 47/38		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K31/47, 31/505, 31/435, 31/495, A61K47/30, 47/32, 47/38		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 7-118266, A (武田薬品工業株式会社) 9. 5月. 1995 (09. 05. 95) 全文 & E P, 608870, A1 & U S, 5436247, A	1-18
Y	J P, 10-17497, A (武田薬品工業株式会社) 20. 1月. 1998 (20. 01. 98) 全文 (ファミリーなし)	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 20. 12. 99	国際調査報告の発送日 11.01.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中田 とし子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 6460	4 C 9841

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 9-136845, A (ユーティリティ ソシエ アニム) 27. 5月. 1997 (27. 05. 97) 全文 (ファミリーなし) & EP, 253104, A1 & US, 4861598, A	1-18
Y	JP, 6-9388, A (小玉株式会社) 18. 1月. 1994 (18. 01. 94) 全文 (ファミリーなし)	1-18



**Specification**

Controlled-release oral preparation.

**The Field of Technology**

This invention relates to the following, namely, sustained release preparation for oral administration containing quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative.

**Background Technique**

In Japan patent bulletin 2647338, Kokai 6-293634, an uncoated tablet containing low melting lipid substance with improved abrasion resistance is disclosed. This uncoated tablet has the excellent property that the said abrasion resistance was improved, but the properties of disintegration and elution are both high. However, when uncoated tablet containing drug was administered orally, there are cases in which high blood concentration of drug is exhibited due to the release of the contained drug is released in gastrointestinal tract all at once.

Drugs, such as arthritis therapeutic agent such as anti inflammatory, antirheumatic drug, osteogenesis accelerating agent and prevention / therapeutic agent or the like of disease thought to be related to immunity, are being sought, which can be used over the long term. By making release from preparation continuous, to make the blood concentration after oral administration smooth, it should be possible to reduce side effects and exhibit sufficient action effect.

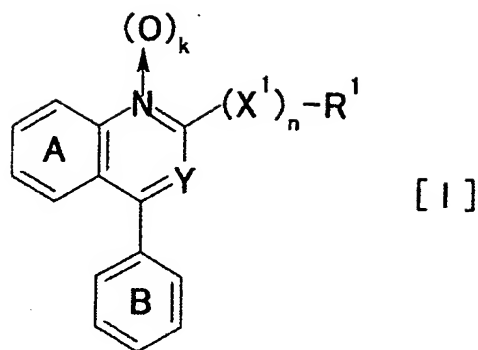
**Disclosure of the Invention**

These inventors carried out assiduous investigations in order to achieve continued release from preparation, and smoothed blood concentration after oral administration. As a result, they discovered that as a result of including a gel-forming substance, and in addition, if required, a disintegration agent, especially a saccharide, in a quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative, the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative have satisfactory sustained-release. This invention was completed based on this finding, and the results of further study.

This invention relates to the following, namely:

(1) sustained-release oral preparation containing (i) quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives and (ii) a gel forming substance.

- (2) preparation in accordance with aforesaid (1), wherein the quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives have antiinflammatory action or antirheumatic action.
- (3) preparation in accordance with aforesaid (1), wherein a disintegration aid is further contained.
- (4) preparation in accordance with aforesaid (1), wherein the gel forming substance is a water-soluble polymer compound.
- (5) preparation in accordance with aforesaid (4), wherein the water-soluble polymer compound is a cellulose derivative, polyvinyl-series polymer compound or polyhydric alcohol.
- (6) preparation in accordance with aforesaid (4), wherein the water-soluble polymer compound is hydroxypropylmethylcellulose.
- (7) preparation in accordance with aforesaid (3), wherein the disintegration aid is a saccharide.
- (8) preparation in accordance with aforesaid (7), wherein the saccharide is a sugar alcohol.
- (9) preparation in accordance with aforesaid (1), wherein the weight ration of (i) quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives : (ii) gel forming substance is about 1 : about 0.1-100.
- (10) preparation in accordance with aforesaid (3), wherein weight ratio of (i) quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives : (ii) gel forming substance : (iii) disintegration aid is about 1 : about 0.1-50 : about 0.01-50.
- (11) preparation in accordance with the aforesaid (1), wherein the gel forming substance is formulated by about 10 wt.% or more with respect the whole preparation.
- (12) preparation in accordance with the aforesaid (1), wherein the quinoline or quinazoline derivative is a compound represented by formula

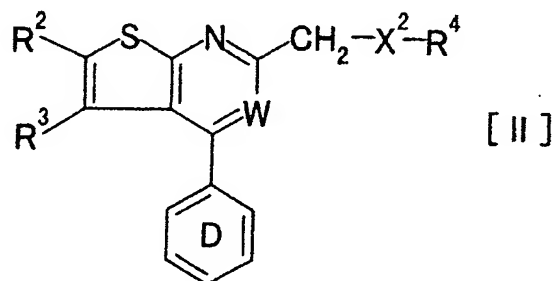


[in the formula, Y denotes a nitrogen atom or C-G (G denotes a carboxyl group which may be esterified or amidated, optionally substituted acyl group, optionally protected hydroxyalkyl group or halogen atom), R1 denotes an optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, X1 denotes an oxygen atom or optionally oxidised sulphur atom, n denotes 0 or 1, and k denotes 0 or 1. G and R1 may be linked to each other to form a ring. Ring A and Ring B may each have substitute group] or a salt thereof.

(13) preparation in accordance with the aforesaid (12), wherein Y is C-G'' (G'' denotes a carboxyl group which may be esterified), R1 denotes a C1-4 alkyl group substituted by an optionally substituted nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group (wherein, the nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group is bonded to said C1-4 alkyl group at its constituent nitrogen atom), n is 0.

(14) preparation in accordance with the aforesaid (13), wherein the quinoline or quinazoline derivative is ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl) quinoline-3-carboxylate.

(15) preparation in accordance with the aforesaid (1), wherein the thienopyridine or thienopyrimidine derivative is a compound represented by formula



[in the formula, R2 and R3 may be the same or different and denote a hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted alkyl group, and R2 and R3 may be linked to form an optionally substituted

5- to 7-membered ring. W denotes a nitrogen atom or a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified, or a halogen atom), X2 denotes an oxygen atom, optionally oxidised sulphur atom or a group represented by formula  $-(CH_2)_q-$  (wherein, q is an integer of 0-5), R4 denotes an optionally substituted heterocyclic group or optionally substituted amino group. The D ring may be substituted], or a salt thereof.

(16) preparation in accordance with the aforesaid (15), wherein in the thienopyridine or thienopyrimidine derivative, R2 and R3 are linked to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring, W is a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified or a halogen atom), R4 is an optionally substituted heterocyclic ring.

(17) A method to control the release of quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives by formulation of a gel forming substance in an oral preparation containing quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives.

(18) use of a gel forming substance for the production of a sustained release preparation containing quinoline or quinazoline derivatives or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives,

(19) process in accordance with the aforesaid (17) wherein the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative is the compound that has antiinflammatory action or antirheumatic action,

(20) process for controlling the release of quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative in oral preparation containing quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative comprising formulating a gel-forming substance and disintegration aid ,

(21) process in accordance with the aforesaid (17) wherein gel-forming substance is water-soluble polymer compound,

(22) process in accordance with the aforesaid (21) wherein the water-soluble polymer compound is cellulose derivative, polyvinyl system polymer or polyvalent alcohol,

(23) process in accordance with the aforesaid (21) wherein the water-soluble polymer compound is hydroxypropyl methyl cellulose,

(24) process in accordance with the aforesaid (20) wherein the disintegration aid is saccharide.

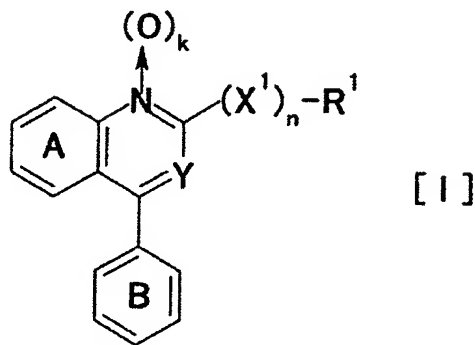
(25) process in accordance with the aforesaid (24) wherein the saccharide is sugar alcohol.

(26) process in accordance with the aforesaid (17) wherein the weight ratio of (i) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative : (ii) gel-forming substance is about 1 : about 0.1-100,

(27) process in accordance with the aforesaid (20) wherein the weight ratio of (i) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative: (ii) gel-forming substance : (iii) disintegration aid is about 1: about 0.1-50 : about 0.01-50,

(28) process in accordance with the aforesaid (17) wherein gel-forming substance is formulated at about 10 wt.% or more with respect to the whole preparation,

(29) process in accordance with the aforesaid (17) wherein quinoline or quinazoline derivative is a compound represented by formula



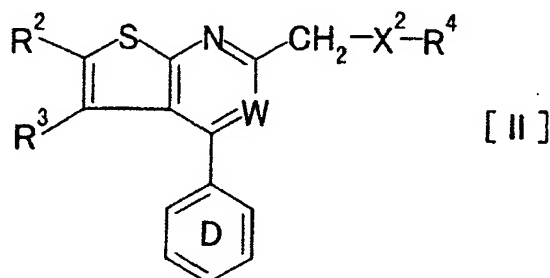
[in the formula, Y denotes a nitrogen atom or C-G (G denotes a carboxyl group which may be esterified or amidated, optionally substituted acyl group, optionally protected hydroxyalkyl group or halogen atom), R1 denotes an optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, X1 denotes an oxygen atom or optionally oxidised sulphur atom, n denotes 0 or 1, and k denotes 0 or 1. G and R1 may be linked to each other to form a ring. Ring A and Ring B may each have substitute group] or a salt thereof,

(30) process in accordance with (29), wherein Y is C-G'' (G'' denotes a carboxyl group which may be esterified), R1 denotes a C1-4 alkyl group substituted by an optionally substituted nitrogen-containing

unsaturated heterocyclic group (wherein, the nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group is bonded to said C1-4 alkyl group at its constituent nitrogen atom), n is 0,

(31) process in accordance with the aforesaid (30) wherein the quinoline derivative or quinazolines is ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl) quinoline-3-carboxylate.

(32) process in accordance with the aforesaid (17), wherein the thienopyridine or thienopyrimidine derivative is a compound represented by formula



[in the formula, R2 and R3 may be the same or different and denote a hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted alkyl group, and R2 and R3 may be linked to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring. W denotes a nitrogen atom or a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified, or a halogen atom), X2 denotes an oxygen atom, optionally oxidised sulphur atom or a group represented by formula -(CH2)q- (wherein, q is an integer of 0-5), R4 denotes an optionally substituted heterocyclic group or optionally substituted amino group. The D ring may be substituted], or a salt thereof,

(33) process in accordance with the aforesaid (32), wherein, in the thienopyridine or thienopyrimidine derivative, R2 and R3 are linked to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring, W is a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified or a halogen atom), R4 is an optionally substituted heterocyclic ring,

(34) use in accordance with the aforesaid (18) wherein the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative is a compound that has antiinflammatory action or antirheumatic action,

(35) use of a gel-forming substance and disintegration aid to produce sustained release preparation containing quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative.

(36) use in accordance with the aforesaid (18) wherein the gel-forming substance is water-soluble polymer compound,

(37) use in accordance with the aforesaid (36) wherein the water-soluble polymer compound is cellulose derivative, polyvinyl system polymer or polyvalent alcohol,

(38) use in accordance with the aforesaid (36) wherein the water-soluble polymer compound is hydroxypropyl methyl cellulose,

(39) use in accordance with the aforesaid (35) wherein the disintegration aid is saccharide,

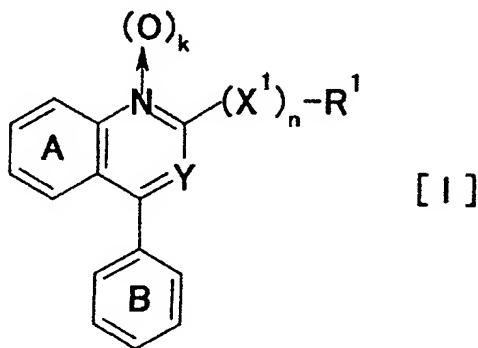
(40) use in accordance with the aforesaid (39) wherein the saccharide is a sugar alcohol,

(41) use in accordance with the aforesaid (18) wherein the weight ratio of (i) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative : (ii) gel-forming substance is about 1 : about 0.1-100,

(42) use in accordance with the aforesaid (18) wherein the weight ratio of (i) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative : (ii) gel-forming substance : (iii) disintegration aid is about 1 : about 0.1-50 : about 0.01-50,

(43) use in accordance with the aforesaid (18) wherein the gel-forming substance is about 10 wt.% or more with respect to the whole preparation,

(44) use in accordance with the aforesaid (18) wherein quinoline or quinazoline derivative is a compound represented by formula



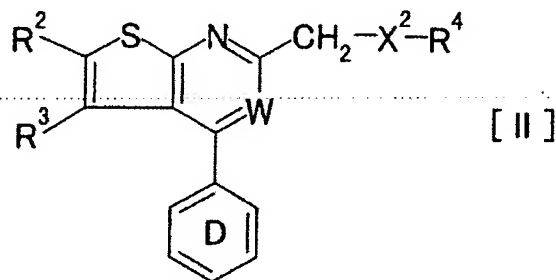
[in the formula, Y denotes a nitrogen atom or C-G (G denotes a carboxyl group which may be esterified or amidated, optionally substituted acyl group, optionally protected hydroxyalkyl group or

halogen atom), R1 denotes an optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, X1 denotes an oxygen atom or optionally oxidised sulphur atom, n denotes 0 or 1, and k denotes 0 or 1. G and R1 may be linked to each other to form a ring. Ring A and Ring B may each have substitute group] or a salt thereof,

(45) use in accordance with aforesaid (14), wherein Y is C-G' (G' denotes a carboxyl group which may be esterified), R1 denotes a C1-4 alkyl group substituted by an optionally substituted nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group (wherein, the nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group is bonded to said C1-4 alkyl group at its constituent nitrogen atom), n is 0,

(46) use in accordance with the aforesaid (45) wherein the quinoline derivative or quinazoles is ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl) quinoline-3-carboxylate,

(47) use in accordance with the aforesaid (18), wherein the thienopyridine or thienopyrimidine derivative is a compound represented by formula



[in the formula, R2 and R3 may be the same or different and denote a hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted alkyl group, and R2 and R3 may be linked to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring. W denotes a nitrogen atom or a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified, or a halogen atom), X2 denotes an oxygen atom, optionally oxidised sulphur atom or a group represented by formula -(CH2)q- (wherein, q is an integer of 0-5), R4 denotes an optionally substituted heterocyclic group or optionally substituted amino group. The D ring may be substituted], or a salt thereof, and

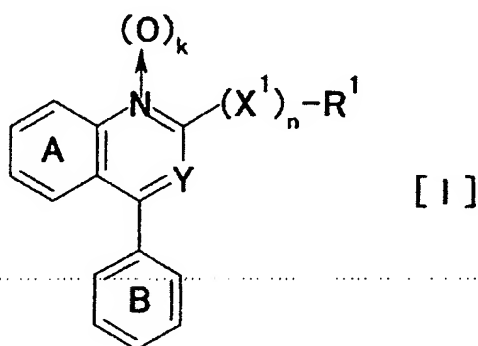
(48) Use in accordance with the aforesaid (18), wherein, in the thienopyridine or thienopyrimidine derivative, R2 and R3 are linked to form an optionally substituted 5- to 7-membered ring, W is a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified or a halogen atom), R4 is an optionally substituted heterocyclic ring.



Ideal form for Carrying Out the Invention

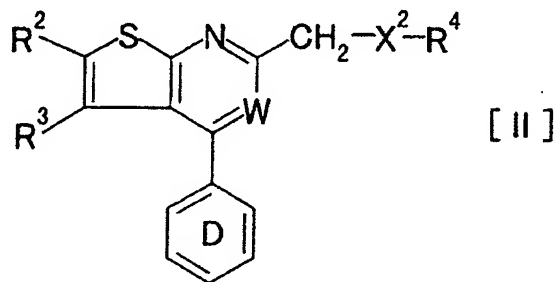
The quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative contained in sustained-release oral preparation of this invention may be any which can be used as drug. As these derivatives, the compound having antiinflammatory action (more particularly anti arthritis action), antirheumatic action, bone resorption inhibitory action, immunomodulation action, and/or immunologic cytokine (for example interleukin-2 (IL-2), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )) production inhibitory action is preferred.

As embodiment of quinoline or quinazoline derivative contained in sustained-release oral preparation of this invention, for example compound represented by formula (I)



[in the formula each group has the same aforesaid meaning] or salts thereof may be proposed.

As embodiment of thienopyridine or thieno pyrimidine derivative contained in sustained-release oral preparation of this invention, for example compound represented by formula (II)



[in the formula each group has the same aforesaid meaning] or salts thereof may be proposed.

In the aforesaid formula (I), aliphatic hydrocarbon residue, alicyclic hydrocarbon residue, alicyclic - aliphatic hydrocarbon residue, aromatic carbocyclic-aliphatic hydrocarbon residue, aromatic

hydrocarbon residue and the like may be proposed as the hydrocarbon residue and in optionally substituted hydrocarbon residue represented by R1.

As said aliphatic hydrocarbon residue, saturated aliphatic hydrocarbon residue of carbon number 1-10 (for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tert pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl or the like), unsaturated aliphatic hydrocarbon residue of 2-10 C (for example 2-10C-alkenyl group, 2-10C alkynyl group are proposed. For example as embodiment thereof, vinyl (ethenyl), allyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-octenyl, ethinyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 3-hexynyl, 2,4-hexadiynyl, 5-hexynyl, 1-heptynyl, 1-octynyl or the like) are proposed.

As said alicyclic hydrocarbon residue, saturated alicyclic hydrocarbon residue of carbon number 3-8 (for example, 3-8C cycloalkyl group is proposed, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl or the like) is proposed as embodiment thereof, further more, C7-10 bicycloalkyl group (for example, bicyclo[2,2,1]heptyl, bicyclo[2,2,2]octyl, bicyclo[3,2,1]octyl, bicyclo[3,2,2]nonyl, bicyclo[3,3,1]nonyl, bicyclo[4,2,1]nonyl, bicyclo[4,3,1]decyl and the like) are proposed, and unsaturated alicyclic hydrocarbon residue of 5-8 C (for example, 5-8C cycloalkenyl group, 5-8C cycloalkadienyl group are proposed, as embodiments for example 1-cyclopentenyl, 2-cyclopentenyl, 3-cyclopentenyl, 1-cyclohexenyl, 2-cyclohexenyl, 3-cyclohexenyl, 1-cycloheptenyl, 2-cycloheptenyl, 3-cycloheptenyl, 2,4-cyclopentadienyl, 2,4-cyclohexadienyl, 2,5-cyclohexadienyl, 2,4-cycloheptadienyl or the like) are proposed.

As said alicyclic-aliphatic hydrocarbon residue, the ones of carbon number 4-9 among the ones wherein the aforesaid alicyclic hydrocarbon residue was combined with the aforesaid aliphatic hydrocarbon residue (for example cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutyl methyl, cyclopentylmethyl, 2-cyclopentenyl methyl, 3-cyclopentenyl methyl, cyclohexylmethyl, 2-cyclohexenyl methyl, 3-cyclohexenyl methyl, cyclohexyl ethyl, cyclohexyl propyl, cycloheptyl methyl, cycloheptyl ethyl or the like).

As said aromatic carbocyclic-aliphatic hydrocarbon residue, 7-9C phenylalkyl (for example benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 2-phenylpropyl, 1-phenylpropyl or the like), naphthylalkyl of 11-13C (for example  $\alpha$ -naphthylmethyl,  $\alpha$ -naphthyl ethyl,  $\beta$ -naphthylmethyl,  $\beta$ -naphthyl ethyl or the like) may be proposed.

As said aromatic hydrocarbon residue, 6-14C aryl such as phenyl, naphthyl (for example,  $\alpha$ -naphthyl,  $\beta$ -naphthyl), anthryl, phenanthryl, acenaphthylene or the like may be proposed.

In the aforesaid formula (I), as optionally substituted heterocyclic group represented by R<sub>1</sub>, for example (i) 5-7 membered heterocyclic group including one sulfur, nitrogen or oxygen atom, (ii) 5-6 membered heterocyclic group including 2-4 nitrogen atoms, (iii) 5-6 membered heterocyclic group including 1-2 nitrogen atoms and one oxygen or sulfur atom may be proposed and (iv) these heterocyclic groups may be condensed with 6-membered ring containing 2 or less nitrogen atoms, benzene ring, or 5-membered ring containing one sulfur atom. Moreover, it may be non-aromatic aliphatic heterocyclic group.

As embodiment of said heterocyclic group, for example (1) 5 membered heterocyclic group which includes 1-4 heteroatoms selected from the oxygen atom, sulfur atom, nitrogen atom in addition to carbon atom, for example, thienyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1H- or 2H-tetrazolyl and the like,

(2) 6 membered heterocyclic group which includes 1-4 heteroatoms that were selected from the oxygen atom, sulfur atom, nitrogen atom in addition to carbon atoms, for example pyridyl, pyrimidinyl, thiomorpholinyl, morpholinyl, oxoimidazyl (sic), triazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyranyl, thio pyranyl, 1,4-oxazinyl, 1,4, thiazinyl, 1,3-thiazinyl, piperazinyl, triazinyl, oxo triazinyl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 3- or 4-pyridazinyl and the like.

(3) bicyclic or tricyclic fused heterocycle group including 1-4 heteroatoms selected from oxygen atom, sulfur atom, nitrogen atom in addition to carbon atom, for example benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo (b) thienyl, benzothiazolyl, benzo isothiazolyl, benzoxazolyl, benzo isoxazolyl, benzotriazolyl, tetrazolo [1,5-b] pyridazinyl, triazolo [4,5-b] pyridazinyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, indolyl, isoindolyl, indolizyl, quinolidinyl, 1,8-naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, carbazolyl,  $\alpha$ -,  $\beta$ - or  $\gamma$ -carbolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, chromanyl, benzo oxazinyl, phenazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenoxathienyl, thianthrenyl, phenathridinyl (sic), phenathrolinyl (sic), 1H-indazol-3-yl, 1H-indazol-1-yl, 1H-pyrrolo (2,3-b) pyrazine-2-yl, 1H-pyrrolo (2,3-b) pyridine-6-yl, pyrrolo (1,2-b) pyridazinyl, pyrazolo [1,5-a] pyridyl, 1H-imidazo (4,5-b) pyridine-2-yl, 1H-imidazo (4,5-c) pyridine-2-yl, imidazo (1,2-a) pyridyl, imidazo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-b) pyridazinyl, imidazo (1,2-a) pyrimidinyl, 1H-imidazo (4,5-b) pyrazine-2-yl, 1H-pyrrolo (1,2-a) imidazol-1-yl,

1H-pyrrolo (1,2-b) (1,2,4) triazol-1-yl, 1,8a-dihydroimidazo (1,2-a) pyridin-1-yl, 7-puriny, 3,3a-dihydro (1,2,4) triazolo (1,5-a) pyrimidine-3-yl, 1H-pyrazolo (4,3-d) oxazol-1-yl, 4H-imidazo (4,5-d) thiazol-4-yl, 1,2,4-triazolo (4,3-a) pyridyl, 1,2,4-triazolo (4,3-b) pyridazinyl, 1,8a-dihydro (1,2,4) triazolo (1,5-a) pyridin-1-yl, 3,3a-dihydro (1,2,4) triazolo (1,5-a) pyrimidine-3-yl, 1,8a-dihydroimidazo (1,2-a) pyrimidine-1-yl, 1H-pyrazolo (4,3-d) oxazol-1-yl, 4H-imidazo (4,5-d) thiazol-4-yl, and the like may be proposed.

As ideal example of said non-aromatic aliphatic heterocyclic group, 3-7 membered heterocyclic group including 1-4 sulfur, nitrogen or oxygen atoms is proposed. Oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl and the like may be proposed.

Hydrocarbon residue or heterocyclic group represented by R1 in the aforesaid formula (I) may have 1-3 substituents at arbitrary substitutable positions in chain or ring thereof. As such substituent, for example aliphatic chain hydrocarbon group, alicyclic hydrocarbon group, aryl group, aromatic heterocyclic ring group, non-aromatic aliphatic heterocyclic group, halogen atom, nitro group, optionally substituted amino group, optionally substituted acyl group, optionally substituted hydroxy group, optionally substituted thiol group, optionally esterified carboxyl group, amidino group, carbamoyl group, sulphamoyl group, sulfo group, cyano group, azido group, nitroso group, oxo group and the like may be proposed.

As aliphatic chain hydrocarbon group as said substituent, aliphatic hydrocarbon group of branched chain or straight chain, for example alkyl group (preferably 1-10C alkyl group), alkenyl group (preferably 2-10C alkenyl group), alkynyl group (preferably 2-10C alkynyl group) may be proposed.

As ideal example of said alkyl group, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, tert pentyl, 1-ethyl propyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethyl butyl, hexyl, pentyl, octyl, nonyl, decyl and the like may be proposed.

As ideal example of said alkenyl group, for example, vinyl, allyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl and the like may be proposed.

As ideal example of said alkynyl group, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl and the like may be proposed.

As alicyclic hydrocarbon group as said substituent, saturated or unsaturated 3-10C alicyclic hydrocarbon group (for example 3-10C cycloalkyl group, 3-8C cycloalkenyl group, 4-8C cycloalkadienyl group or the like) may be proposed.

As ideal example of said 3-10C cycloalkyl group, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo (2.2.1) heptyl, bicyclo (2.2.2) octyl, bicyclo (3.2.1) octyl, bicyclo (3.2.2) nonyl, bicyclo (3.3.1) nonyl, bicyclo (4.2.1) nonyl, bicyclo (4.3.1) decyl and the like may be proposed.

As ideal example of said 3-8C cycloalkenyl group, for example, 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl or the like are proposed. Among these 5-7 C cycloalkenyl group is preferred.

As ideal example of said 4-8C cycloalkadienyl group, for example, 2,4-cyclopentadien-1-yl, 2,4-cyclohexadien-1-yl, 2,5-cyclohexadien-1-yl or the like are proposed. Among these 5-7C cycloalkadienyl group is preferred.

As aryl group as said substituent, a monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon group of 6-14 C is preferred, and for example phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl or the like is proposed as ideal example. Among these phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl or the like are preferred.

As ideal example of aromatic heterocyclic ring group as said substituent, (i) 5-7 membered heterocyclic group including one sulfur, nitrogen or oxygen atom, (ii) 5-6 membered heterocyclic group including 2-4 nitrogen atoms, (iii) 5-6 membered heterocyclic group including 1-2 nitrogen atoms and one oxygen or sulfur atom may be proposed, and as aromatic monocyclic heterocyclic group, for example, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl or the like are proposed.

(iv) as the aromatic condensed heterocyclic group wherein a 6-membered ring containing 2 or less nitrogen atoms, benzene ring, or 5-membered ring containing one sulfur atom is condensed, for example, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo (b) thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzo isoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzo isothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazyl, naphthyridyl, purinyl, pteridyl, carbazolyl,  $\alpha$ -carbolyl,  $\beta$ -carbolyl,  $\gamma$ -carbolyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathienyl, thianthrenyl, phenathridinyl (sic), phenathrolinyl (sic), indolizyl, pyrrolo (1,2-b) pyridazinyl, pyrazolo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-a) pyridyl, imidazo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-b) pyridazinyl, imidazo (1,2-a)-pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo (4,3-a)-pyridyl, 1,2,4-triazolo (4,3-b) pyridazinyl and the like may be proposed.

As ideal example of non-aromatic aliphatic heterocyclic group as said substituent, 3-7 membered heterocyclic group including 1-4 sulfur, oxygen or nitrogen atom is proposed, and oxiranyl, azetidyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl and the like may be proposed.

As example of halogen as said substituent, fluorine, chlorine, bromine and iodine are proposed. More particularly, fluorine and chlorine are preferred.

As optionally substituted amino group, (i) amino groups, and (ii) substituted amino group [amino group substituted by 1 or 2 substituents of 1-10C alkyl, 2-10 C alkenyl, 2-10 C alkynyl, 1-10 C acyl group, 6-12 C aromatic group, heterocyclic group may be proposed (for example methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, dibutyl amino, diallyl amino, cyclohexyl amino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, acetylamino, propionyl amino, benzoylamino, nicotinoyl amino and the like] may be proposed.

As the optionally substituted acyl group as said substituent, (i) formyl and (ii) the one wherein carbonyl is bonded to 1-10C alkyl, 2-10 C alkenyl or aromatic group (for example acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, cyclobutane carbonyl, cyclopentane carbonyl, cyclohexane carbonyl, cycloheptane carbonyl, crotonyl, 2-cyclohexene carbonyl, benzoyl, nicotinoyl and the like) may be proposed.

As the optionally substituted hydroxy group as said substituent, (i) hydroxy group and (ii) hydroxy group having suitable substituent, particularly one used as a protecting group of hydroxy group (for example alkoxy, alkenyloxy, alkynyl oxy, aralkyloxy, acyloxy, aryloxy or the like) may be proposed.

As said alkoxy, 1-10C alkoxy (for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyl oxy, hexyloxy, heptyl oxy, nonyl oxy, cyclobutyl oxy, cyclopentyl oxy, cyclohexyl oxy and the like) is preferred.

As said alkenyloxy, 2-10C alkenyloxy (for example allyloxy, crotyl oxy, 2-pentenyl oxy, 3-hexenyl oxy, 2-cyclopentenyl methoxy, 2-cyclohexenyl methoxy and the like) is preferred.

As said alkynyl oxy, 2-10C alkynyl oxy (for example ethynyl oxy, 2-propynyl oxy and the like) is preferred.

As said aralkyloxy, for example phenyl-C1-4 alkyloxy (for example, benzyloxy, phenethyl oxy or the like) may be proposed.

As said acyl oxy, 2-4C alkanoyloxy (for example, acetyl oxy, propionyloxy, butyryl oxy, isobutyryl oxy and the like) are preferred.

As said aryloxy, phenoxy, 4-chlorophenoxy and the like may be proposed.

As the optionally substituted thiol group as said substituent, the thiol group and the thiol group having suitable substituent, particularly protecting group of thiol group, (for example alkylthio, alkenyl thio, alkynyl thio, aralkyl thio, acylthio, arylthio or the like) may be proposed.

As said alkylthio, 1-10C alkylthio (for example methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butyl thio, isobutyl thio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentyl thio, isopentyl thio, neopentyl thio, hexyl thio, heptyl thio, nonyl thio, cyclobutyl thio, cyclopentyl thio, cyclohexyl thio and the like) is preferred.

As said alkenyl thio, 2-10C alkenyl thio (for example allyl thio, crotyl thio, 2-pentenyl thio, 3-hexenyl thio, 2-cyclopentenyl methylthio, 2-cyclohexenyl methylthio and the like) is preferred.

As said alkynyl thio, 2-10C alkynyl thio (for example ethynyl thio, 2-propynyl thio and the like) is preferred.

As said aralkyl thio, for example phenyl-C1-4 alkylthio (for example, benzylthio, phenethyl thio and the like) may be proposed.

As said acylthio, 2-4C alkanoyl thio (for example, acetylthio, propionyl thio, butyryl thio, isobutyryl thio and the like) are preferred.

As said arylthio, phenylthio, 4-chlorophenylthio and the like may be proposed.

As the carboxyl group which may be esterified which was shown as said substituent (i) carboxyl group, or (ii) one wherein 1-6C alkyl group is bonded to carboxyl group (namely, alkoxycarbonyl, for example methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxy carbonyl, sec butoxycarbonyl, tert butoxycarbonyl, pentyl oxycarbonyl, hexyl oxycarbonyl and the like), (iii) one wherein 3-6C alkenyl group is bonded to carboxyl group (namely, alkenyl oxycarbonyl, for example allyl oxycarbonyl, crotyl oxycarbonyl, 2-pentenyl oxycarbonyl, 3-hexenyl oxycarbonyl and the like) and (iv) one wherein aralkyl group is bonded to carbonyl group (namely, aralkyl oxycarbonyl, for example benzyl oxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl and the like) may be proposed.

In the aforesaid formula (I), the substituent in the hydrocarbon residue or heterocyclic group represented by R<sub>1</sub>, may furthermore have 1 or more, preferably 1-3, suitable substituents in respectively arbitrary substitutable positions. As such substituent, for example 1-10C alkyl group, 2-10C alkenyl group, 2-10C alkynyl group, 3-8C cycloalkyl group, 3-8C cycloalkenyl group, 4-8C cycloalkadienyl group, aryl group, aromatic heterocyclic ring group, non-aromatic aliphatic heterocyclic group, aralkyl group (for example aryl 1-6C alkyl group and the like), amino group, N-mono substituted amino group, N,N-disubstituted amino group, amidino group, acyl group, carbamoyl group, N-mono substituted carbamoyl group (for example, methylcarbamoyl, ethyl carbamoyl, phenylcarbamoyl and the like), N,N-disubstituted carbamoyl group (N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, piperidino carbamoyl, morpholino carbamoyl and the like), sulphamoyl group, N-mono substituted sulphamoyl group (for example methyl sulphamoyl, ethyl sulphamoyl, phenyl sulphamoyl, p-toluene sulphamoyl and the like), N,N-disubstituted sulphamoyl group. (for example N,N-dimethyl sulphamoyl, N-methyl-N-phenyl sulphamoyl, piperidino sulphamoyl, morpholino sulphamoyl and the like), carboxyl group, 1-10C alkoxycarbonyl group (for example methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, isobutoxy carbonyl, sec-butoxy carbonyl, tert butoxycarbonyl and the like), hydroxyl group, 1-10C alkoxy group, 2-10C alkenyloxy group, 3-7C cycloalkyl oxy group, aralkyloxy group, aryloxy group, mercapto group, 1-10C lower alkyl thio group, aralkyl thio group, arylthio group, sulfo group, cyano group, azido group, halogen atom, nitro group, nitroso group, oxo group and the like are nominated. As embodiment of



such substituent, for example, the one which is same it was denoted as the aforesaid hydrocarbon residue, heterocyclic group and substituent on amino group may be proposed.

In the aforesaid formula (I), as optionally substituted hydrocarbon residue represented by R1, as one preferred example, the group represented by formula  $-\text{CH}_2\text{-X}_3\text{-Z}_1$  [wherein, X3 denotes oxygen atom or the sulfur atom which may be oxidized, or  $-(\text{CH}_2)_x$ - (wherein, x denotes an integer of 0-5) and Z1 denotes optionally substituted hydrocarbon residue, optionally substituted heterocyclic group bonded to X3 at ring atom] may be proposed.

As the sulfur atom which may be oxidized represented by X3, thio group, sulfinyl group and sulphonyl group may be proposed. More particularly thio group is preferred.

Preferably X3 is  $-(\text{CH}_2)_x$ - (wherein, x is integer of 0-2, and more preferably x is 0).

As optionally substituted hydrocarbon residue represented by Z1, the one which is same as exemplified as optionally substituted hydrocarbon residue represented by the aforesaid R1 may be proposed.

As the optionally substituted heterocyclic group bonded to X3 by ring constituent atom represented by Z1, among the ones exemplified as optionally substituted heterocyclic groups represented by aforesaid R1, the same ones as the ones bonded to X3 by ring constituent atom may be proposed. Among these, aromatic 5 membered heterocyclic group including two or three heteroatom (for example oxygen atom, nitrogen atom, sulfur atom) is preferred.

In the aforesaid formula (I), as a preferred example of optionally substituted hydrocarbon residue represented by R1, the group represented by formula  $-(\text{CH}_2)_y\text{-Z}_2$  (wherein, y denotes an integer of 1-4 and Z2 denotes optionally substituted nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group, being one bonded at the constituent nitrogen atom, respectively) may be proposed.

As the nitrogen containing unsaturated heterocyclic group of the said optionally substituted nitrogen containing unsaturated heterocyclic group, for example, unsaturated heterocycle containing at least one nitrogen atom as ring atom may be proposed. As embodiment of such unsaturated heterocyclic group, for example, 5 membered nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group such as imidazol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, pyrrole-1-yl, tetrazol-1-yl, 2-pyrroline-1-yl, 3-pyrroline-1-yl, 2-imidazolin-1-yl, 2-pyrazoline-1-yl, 3-pyrazoline-1-yl and the like are preferred, and these may form condensed ring (for example

benzimidazol-1-yl, indol-1-yl, 1H-indazol-1-yl, benzotriazol-1-yl, benzotriazol-2-yl, iso indol-2-yl, 7-puriny, 1H-pyrrolo (1,2-a) imidazol-1-yl, 1H-pyrrolo (1,2-b) (1,2,4) triazol-1-yl, 1,8a-dihydroimidazo (1,2-a) pyridin-1-yl, 1,8a-dihydro (1,2,4) triazolo (1,5-a) pyridin-1-yl, 3,3a-dihydro (1,2,4) triazolo (1,5-a) pyrimidine-3-yl, 1,8a-dihydroimidazo (1,2-a) pyrimidine-1-yl, 1H-pyrazolo (4,3-d) oxazol-1-yl, 4H-imidazo [4,5-d] thiazol-4-yl and the like). Moreover, 6 membered nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group such as 1,4-dihydropyridin-1-yl, 1,2-dihydropyridin-1-yl and the like are proposed, too, in addition to these 5 membered nitrogen-containing unsaturated heterocyclic groups.

As optionally substituted hydrocarbon residue represented by R1 the aforesaid formula (I), the group represented by formula  $-(CH_2)_Z-Z_3$  is proposed as preferred example. In the formula, it is proposed that z denotes integer of 1-4 and Z3 denotes optionally substituted amino group represented formula  $-N(R_5)(R_6)$  [wherein, R5 and R6, which may be the same or different, denote hydrogen, optionally substituted hydrocarbon residue or optionally substituted heterocyclic group, or R5 and R6 may be bonded to each other forming the optionally substituted heterocyclic group].

As optionally substituted hydrocarbon residue or optionally substituted heterocyclic group represented by R5, R6, the same optionally substituted heterocyclic groups and optionally substituted hydrocarbon residues as exemplified with respect to respectively the aforesaid R1 may be respectively proposed.

R5 and R6 may bond together and form a ring, and as example of such  $-N(R_5)(R_6)$ , for example 1-pyrrolidinyl, 1-imidazolidinyl, 1-pyrazolidinyl, 1-piperidyl, piperazinyl, 4-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, homopiperazin-1-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,3,4-triazol-1-yl, pyrazol-1-yl, imidazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, tetrazol-1-yl, benzimidazol-1-yl, indol-1-yl, 1H-indazol-1-yl and the like may be proposed. These rings may have 1-3 substituents at the arbitrary substitutable position on ring thereof. Or as such substituent, the same as exemplified as substituent on optionally substituted hydrocarbon residue and optionally substituted heterocyclic group represented by R1 may be proposed. The said substituent may have further substituents, and as the said substituent which may have further substituents, the same ones as the optionally further substituted substituents in the substituents of the aforesaid hydrocarbon residue or heterocyclic group may be proposed.

Hydrocarbon residue and heterocyclic group represented by R5, R6 may contain 1-3 substituents at the arbitrary substitutable position the chain or ring. As such substituent, the one which is same as exemplified as substituent on optionally substituted hydrocarbon residue and optionally substituted

heterocyclic group represented by R1 may be proposed. The said substituent may have further substituents, and as the said substituent, same groups as the substituent which may have further substituent in the aforesaid hydrocarbon residue or substituent of heterocyclic group may be proposed.

In the aforesaid formula (II), as embodiment of the heterocyclic group which may be substituted represented by R4, the same as in an embodiment of the heterocyclic group which may be substituted represented by the aforesaid R1 may be proposed.

As embodiment of amino group which may be substituted represented by R4 the aforesaid formula (II), amino group which may be substituted represented by formula  $-N(R5)(R6)$  (wherein, R5 and R6 has same meaning as the aforesaid) may be proposed.

In the aforesaid formula (I) (II), as the sulfur atom which may be oxidised represented by X1 or X2, thio group, sulfinyl group and sulphonyl group are proposed. More particularly thio group is preferred.

In the aforesaid formula (I) (II), as the carboxyl group which might be esterified represented by G or G' (i) carboxyl group, (ii) one wherein 1-6C alkyl group was bonded to carboxyl group (namely, alkoxycarbonyl, for example methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxy carbonyl, isobutoxy carbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert butoxycarbonyl, pentyloxy carbonyl, hexyl oxycarbonyl and the like), (iii) one wherein 3-6C alkenyl group is bonded to carboxyl group (namely, alkenyl oxycarbonyl, for example allyl oxycarbonyl, crotyl oxycarbonyl, 2-pentenyl oxycarbonyl, 3-hexenyl oxycarbonyl and the like) and (iv) the one wherein carbonyl group and aralkyloxy group are bonded (namely, aralkyl oxycarbonyl, for example benzyl oxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl and the like) may be proposed. In said aralkyl oxycarbonyl group, the aralkyl group denotes alkyl group having aryl group as substituent (arylalkyl group). As far as said aryl is concerned, for example, phenyl, naphthyl or the like may be proposed. These may contain substituent same as in the substituent which the heterocyclic group which may be substituted represented by the aforesaid R1 has. As said alkyl group, lower alkyl group of 1-6 C is preferred. For example as ideal example of said aralkyl group, benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, (1-naphthyl) methyl, (2-naphthyl) methyl or the like are proposed. Among these benzyl, phenethyl or the like is preferred.

In the aforesaid formula (I), the amidated carboxyl group represented by G is represented by  $-CON(R7)(R8)$  (wherein, R7 and R8 have same meaning as aforesaid R5 and R6).

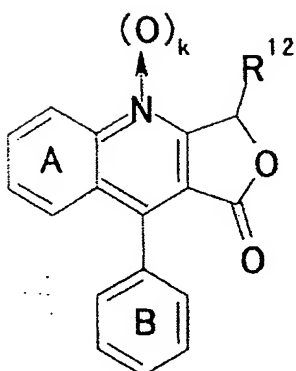
In the aforesaid formula (I), it is proposed that the acyl group represented by G denotes formyl, or a group represented by formula -CO-R9 (wherein, R9 denotes a 1-10C alkyl group or 6-14C aryl group or 2-10 C alkenyl group). As embodiment of 1-10C alkyl group represented by R9, 2-10 C alkenyl group or 6-14C aryl group, the same ones respectively as aforesaid may be proposed.

When G is hydroxyalkyl group, as alkyl group of such hydroxyalkyl group, 1-8C alkyl group from among examples of hydrocarbon residue represented by the aforesaid R1 is proposed. Said hydroxyalkyl group is represented preferably by -CH<sub>2</sub>OH or CH(OH)-R10 (for R10, 1-7C alkyl group is proposed from those shown as examples of the hydrocarbon residue represented by the aforesaid R1). R10 in this formula is preferably methyl, ethyl or the like.

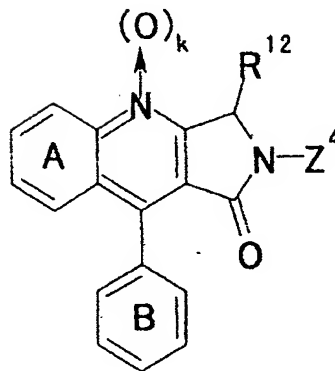
When G is protected hydroxyalkyl group, the protected hydroxy in this group is represented by formula -CH<sub>2</sub>OCOR11 or CH(OCOR12)-R10 (R10 has the same meaning as the aforesaid, and R11 and R12 each independently denote optionally substituted alkyl group, aralkyl group or aryl group). As alkyl group represented by R11 and R12, 1-6C alkyl group, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl and the like may be proposed. As aralkyl group represented by R11 and R12, 1-4C alkyl groups having 6-14C aryl group as substituent (6-10C aryl - alkyl group) are denoted. As said 6-10C aryl group, for example, phenyl, naphthyl or the like may be proposed, and as said aralkyl group, for example benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, (1-naphthyl) methyl, (2-naphthyl) methyl and the like may be proposed. As 6-10C aryl represented by R11 and R12, for example, phenyl, naphthyl and the like may be proposed.

When G is halogen atom, as such halogen atom, chlorine, bromine, iodine, fluorine are nominated, preferably chlorine or bromine

In the aforesaid formula (I), when Y is C-G, R1 and G may bond together forming 5 membered ring. Such structure is represented by following formula (III) and (IV).



[ III ]



[ IV ]

(wherein, R<sub>12</sub> denotes hydrogen, optionally substituted hydrocarbon residue or the heterocyclic group which may be substituted, Z<sub>4</sub> denotes optionally substituted hydrocarbon residue, optionally substituted heterocyclic group or optionally substituted amino group, and other symbol has same meaning as the aforesaid).

In (III) and (IV), as the optionally substituted hydrocarbon residue and optionally substituted heterocyclic residue represented by R<sub>12</sub> and Z<sub>4</sub>, the same ones as exemplified as the aforesaid R<sub>1</sub> may be proposed. As embodiment of amino group which may be substituted represented by Z<sub>4</sub>, the same as the amino group which may be substituted represented by the aforesaid Z<sub>3</sub> may be proposed.

Moreover, 5-7 membered ring may be formed by bonding together of R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> on adjacent carbon atom on thiophene ring, (namely, vinylen group). As 5-7 membered heterocyclic group formed by bonding of R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, (i) 5-7C alicyclic hydrocarbon group or (ii) 5-7 membered ring containing 1 nitrogen atom optionally substituted by optionally substituted 1-10C alkyl (preferably 1-4C alkyl) or 1-4 oxygen atoms, 1-4 optionally oxidised sulfur atoms may be proposed.

The R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> part of said 5-7 membered ring is represented by -R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-, and as embodiments for example, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(M)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=N-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -N(M)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(M)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and the like may be proposed. Preferably -CH<sub>2</sub>-N(M)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (M is methyl, ethyl, propyl, benzyl and the like), -CH=N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=N-CH=CH- width may be proposed.

M in the aforesaid formula (I) denotes a hydrogen atom, optionally substituted hydrocarbon residue, optionally substituted acyl group, optionally substituted carbamoyl group, optionally substituted thiocarbamoyl group or optionally substituted sulphonyl group.

As optionally substituted hydrocarbon residue represented by M, same group as optionally substituted hydrocarbon residue represented by R1 may be proposed. For example as optionally substituted hydrocarbon residue represented by M, optionally substituted 1-4C alkyl group (for example, methyl, ethyl, isopropyl, propyl, butyl, benzyl, phenethyl, 2-, 3- or 4-pyridylmethyl, phenyl group optionally substituted by 1-4C alkyl group and the like) may be proposed.

As the acyl group which may be substituted represented by M, the acyl group which is same acyl group as ones exemplified as acyl group of substituent of optionally substituted hydrocarbon residue and heterocyclic group represented by the aforesaid R1 may be proposed.

As the carbamoyl group which may be substituted represented by M, one denoted by R13NHCO- is proposed (R13 has the same meaning as aforesaid R1).

As the thiocarbamoyl group which may be substituted represented by M, one denoted by R13NHCS- is proposed (R13 has the same meaning the aforesaid R1).

As the sulphonyl group which may be substituted represented by M, one denoted by RSO2- is proposed (R13 has the same meaning the aforesaid R1).

As optionally substituted hydrocarbon residue represented by M, 1-10C alkyl group (more particularly 1-3C (for example, methyl, ethyl, propyl isopropyl and the like) or 1-4C alkyl group optionally substituted by phenyl group is preferred.

The phenyl group as substituent on chain of optionally substituted 1-4C alkyl group represented by M may have 1 or more, preferably 1-3, further substituents at arbitrary substitutable positions, and as the said substituents

1-10C lower alkyl group, 2-10C lower alkenyl group, 2-10C lower alkynyl group, 3-7C cycloalkyl group, 3-7C cycloalkenyl group, 4-7C cycloalkadienyl group, aryl group, aromatic heterocyclic group, non-aromatic heterocyclic group, aralkyl group. (for example aryl 1-6C alkyl group and the like),

amino group, N-mono substituted amino group, N,N-disubstituted amino group, amidino group, acyl group, carbamoyl group, N-mono substituted carbamoyl group (for example, methylcarbamoyl, ethyl carbamoyl, phenylcarbamoyl and the like), N,N-disubstituted carbamoyl group (for example N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, piperidino carbamoyl, morpholino carbamoyl and the like), sulphamoyl group, N-mono substituted sulphamoyl group (for example methyl sulphamoyl, ethyl sulphamoyl, phenyl sulphamoyl, p-toluene sulphamoyl and the like), N,N-disubstituted sulphamoyl group (for example N,N-dimethyl sulphamoyl, N-methyl-N-phenyl sulphamoyl, piperidino sulphamoyl, morpholino sulphamoyl and the like), carboxyl group, 1-10C lower alkoxy carbonyl group (for example methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxy carbonyl, sec-butoxy carbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxy carbonyl and the like), hydroxyl group, 1-10C lower alkoxy group, 2-10C lower alkenyloxy group, 3-7C cycloalkyl oxy group, aralkyloxy group, aryloxy group, mercapto group, 1-10C lower alkyl thio group, aralkyl thio group, arylthio group, sulfo group, cyano group, azido group, nitro group, nitroso group, oxo group, halogen and the like may be proposed, like the ones shown as substituents of the said R1.

As optionally substituted hydrocarbon residue represented by M, phenyl 1-3C alkyl (for example benzyl, phenethyl, 4-methoxybenzyl or the like) is more preferred.

As optionally substituted 5-7 membered ring (-R2-R3-) formed by bonding R2 and R3, -CH2-N(CH3)-CH2-CH2-, -CH2-N(-CH2-C6H5)-CH2-CH2-, -CH2-N(-CH2-B-OCH3)-CH2-CH2- (B denotes p-phenylene group), -CH2-NH-CH2-CH2- or the like are preferred.

As particularly preferred R2 and R3, it may be proposed that R2 and R3 are both methyl group, or R2 and R3 bonded together as -R2-R3- are -CH2-N(M)-CH2-CH2- (M is hydrogen atom, 1-3C alkyl or benzyl) to form the 6 membered-ring containing nitrogen atom.

In the said formula (I), ring A and ring B may have substituent, and as example of such substituent, halogen atom, nitro group, optionally substituted 1-10C alkyl group, optionally substituted 2-10C alkenyl group, optionally substituted 2-10C alkynyl group, optionally substituted hydroxy group, optionally substituted thiol group, optionally substituted amino group, optionally substituted acyl group (for example 1-10C alkanoyl group, 2-10C alkenoyl group, 2-10C alkynoyl group), optionally esterified carboxyl group or the optionally substituted aromatic ring group are used.

As example of the halogen which was shown as substituent of ring A and ring B, fluorine, chlorine, bromine and iodine are proposed. More particularly fluorine and chlorine are preferred.

As optionally substituted 1-10C alkyl group as substituent of ring A and ring B, it may be any of straight chain alkyl of 1-10C, branched alkyl of 3-10C, cyclic alkyl of 3-10 C, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like are nominated. These 1-10C alkyl group, 2-10C alkenyl group, 2-10C alkynyl group may have 1-3 substituents same as in substituent described above in hydrocarbon residue and heterocyclic group represented by R or Z1, in the arbitrary substitutable position.

As the optionally substituted hydroxy group shown as substituent of Ring A and Ring B, the hydroxy group which is (i) hydroxy group, and (ii) hydroxy group having a suitable substituent on the hydroxy group, particularly one used as protecting group of hydroxy group (for example alkoxy, alkenyloxy, alkynyl oxy, aralkyloxy, acyl oxy, aryloxy or the like) may be proposed.

As said alkoxy, 1-10C alkoxy (for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyl oxy, hexyloxy, heptyl oxy, nonyl oxy, cyclobutyl oxy, cyclopentyl oxy, cyclohexyl oxy and the like) is preferred.

As said alkenyloxy, 2-10C alkenyloxy (for example allyl oxy, crotyl oxy, 2-pentenyl oxy, 3-hexenyl oxy, 2-cyclopentenyl methoxy, 2-cyclohexenyl methoxy and the like) may be proposed.

As said alkynyl oxy, 2-10C alkynyl oxy (for example, propynyl oxy and the like) may be proposed.

As said aralkyloxy, for example phenyl-C1-4 alkoxy (for example, benzyloxy, phenethyl oxy and the like) may be proposed.

As said acyl oxy, 2-4C alkanoyloxy (for example, acetyl oxy, propionyloxy, butyryl oxy, isobutyryl oxy and the like) are preferred.

As aryloxy, phenoxy, 4-chlorophenoxy and the like may be proposed.

As the optionally substituted thiol group as substituent of ring A and ring B, (i) thiol group and (ii) thiol group having suitable substituent, particularly the one used as protecting group of thiol group, for example alkylthio, alkenyl thio, alkynyl thio, aralkyl thio, acylthio, arylthio and the like, may be proposed.



As said alkylthio, 1-10C alkylthio (for example methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutyl thio, sec-butylthio, tert-butylthio, pentyl thio, isopentyl thio, neopentyl thio, hexyl thio, heptyl thio, nonyl thio, cyclobutyl thio, cyclopentyl thio, cyclohexyl thio and the like) is preferred.

As said alkenyl thio, 2-10C alkenyl thio (for example allyl thio, crotyl thio, 2-pentenyl thio, 3-hexenyl thio, 2-cyclopentenyl methylthio, 2-cyclohexenyl methylthio and the like) may be proposed.

As said alkynyl thio, 2-10C alkynyl thio (for example ethynyl thio, 2-propynyl thio and the like) may be proposed.

As said aralkyl thio, for example phenyl-C1-4 alkylthio (for example, benzylthio, phenethyl thio and the like) may be proposed.

As said acylthio, 2-4C alkanoyl thio (for example, acetylthio, propionyl thio, butyryl thio, isobutyryl thio and the like) are preferred.

As said arylthio, phenylthio, 4-chlorophenylthio and the like may be proposed.

As optionally substituted amino group shown as substituent of ring A and ring B, (i) amino group and (ii) amino group having 1 or 2 substituents of 1-10C alkyl, 2-10 C alkenyl, 2-10 C alkynyl, 1-10 C acyl group, 6-12C aromatic group or heterocyclic group (for example methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, dibutyl amino, diallyl amino, cyclohexyl amino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, acetylamino, propionyl amino, benzoylamino, nicotinoyl amino and the like) may be proposed.

As the optionally substituted acyl group shown as substituent of ring A and ring B, (i) formyl and (ii) the one wherein 1-10C alkyl, 2-10 C alkenyl, 2-10 C alkynyl or 6-12C aromatic group are bonded to carbonyl group may be proposed (for example acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, cyclobutane carbonyl, cyclopentane carbonyl, cyclohexane carbonyl, cycloheptane carbonyl, crotonyl, 2-cyclohexene carbonyl, benzoyl, nicotinoyl and the like).

As the optionally esterified carboxy shown as substituent of ring A and ring B, (i) carboxyl group, (ii) one wherein 1-6C alkyl group is bonded to carboxyl group (namely, alkoxycarbonyl, for example

methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxy carbonyl, in butoxycarbonyl, sec-butoxy carbonyl, tert butoxycarbonyl, pentyl oxycarbonyl, hexyl oxycarbonyl and the like), (iii) one wherein 3-6C alkenyl group is bonded to carboxyl group (namely, alkenyl oxycarbonyl, for example allyl oxycarbonyl, crotyl oxycarbonyl, 2-pentenyl oxycarbonyl, 3-hexenyl oxycarbonyl and the like) and (iv) the one wherein carbonyl group and aralkyloxy group are bonded (namely, aralkyl oxycarbonyl, for example benzyl oxycarbonyl, phenethyl oxycarbonyl and the like) may be proposed.

As the optionally substituted aromatic ring group shown as substituent of ring A and Ring B, 6-14C aromatic hydrocarbon residue (for example, phenyl, naphthyl, anthryl and the like) and heteroaromatic residue (for example, pyridyl, furyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl and the like) may be proposed.

Such substituents of Ring A and Ring B may be substituted at any substitutable position on each ring, and there may be 1-4 the same or different substituents on each of ring A and ring B. When substituent on ring A or ring B are mutually adjacent, they may bond together forming a ring, shown as  $-(CH_2)_t-$  or  $-O-(CH_2)_l-O-$  (wherein,  $t$  is integer of 3-5, and  $l$  denotes an integer of 1-3), and such ring includes 5-7 membered ring formed with carbon atom of benzene ring.

Preferably ring A is substituted by at least one alkoxy group (preferably 1-3C alkoxy group), more preferably at least one methoxy. More preferably ring A is substituted by 2 same or different alkoxy group (preferably 1-3C alkoxy group), preferably methoxy. As embodiments, for example, the case wherein Ring A is substituted by two methoxy groups at 6-position and 7-position of quinoline ring or quinazoline ring is particularly preferred.

Preferably ring B is substituted by at least one alkoxy group (preferably 1-3C alkoxy group), more preferably at least one methoxy or isopropoxy. More preferably ring B is substituted by 2 same or different alkoxy group (preferably 1-3C alkoxy group). As embodiments, for example, the case wherein ring B is substituted by methoxy group or isopropoxy group at 3 position and is substituted by methoxy group at 4 position is particularly preferred.

Ring D of compound the aforesaid formula (II) is substituted by at least one alkoxy group (preferably 1-3C alkoxy group), more preferably at least one methoxy or isopropoxy. More preferably ring D is substituted by one alkoxy group (preferably 1-3C alkoxy group).

As embodiments, for example, the case that ring D is substituted by the methoxy group at 4 position is particularly preferred.

In compound represented with the aforesaid formula (I), as the one particularly preferred, the compound wherein Y is C-G' (G' denotes a carboxyl group which may be esterified) and R1 is 1-4C alkyl group substituted by nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group (wherein, the constituent nitrogen atom of the nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group is bonded to said 1-4C alkyl group), and n of 0 is nominated.

In compound represented by the aforesaid formula (II), as the one particularly preferred, the compound wherein R2 and R3 bond together, forming a 5-7 membered ring which may be substituted is formed, and as embodiment, R2 and R3, by bonding together with the adjacent hydrogen atoms (namely vinylene) of the thiophene ring form 5-7 membered ring, and G of C-G' represented by W shows halogen atom may be proposed.

For example 3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine,

3-chloro-4-(3, 4-dimethoxy phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine.

3-chloro-4-(4-ethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine.

3-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine.

7-acetyl-3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine,

7-acetyl-3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-hydroxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine,

7-acetyl-3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine,

7-acetyl-3-chloro-4-(4-ethoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine,

7-acetyl-3-chloro-4-(3, 4-dimethoxy phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine, or salts thereof may be proposed.

As salt of quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative that can be used in this invention, pharmacologically acceptable salt is preferred, and salt of for example

inorganic base, salt of organic base, salt of inorganic acid, salt of organic acid, salt of basic or acidic amino acid and the like may be proposed.

As ideal example of salt of said inorganic base, alkali metal salt (for example, sodium salt, potassium salt and the like), alkaline earth metal salt (for example, calcium salt, magnesium salt and the like), aluminium salt, ammonium salt and the like may be proposed.

As ideal example of salt of said organic base, for example salt such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N, N'-dibenzylethylenediamine or the like may be proposed.

As ideal example of salt of inorganic acid, salt such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid, phosphoric acid or the like may be proposed.

As ideal example of salt of organic acid, salt such as formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid or the like may be proposed.

As ideal example of salt of basic amino acid, salt such as arginine, lysine, ornithine or the like may be proposed. As ideal example of salt of acidic amino acid, salt such as aspartic acid, glutamic acid or the like may be proposed.

Of these salts, sodium salt, potassium salt are most preferred.

Moreover, quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative or salts thereof may be hydrate in this invention.

In this invention, for example, quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative can be readily produced according to a process for production reported in Kokai 6-306052 (EP-A-567107), Kokai 7-118266 (EP-A-608870), Kokai 7-69890 (EP-A-634169), Kokai 8-53419 (EP-A-686630), Kokai 8-225531 (WO95/24394), Kokai 8-225577 (WO96/14319), Kokai 10-36374 and 10-59977 (WO97/40050) or method based on these.

As gel-forming substance contained in sustained-release oral preparation of this invention, water-soluble polymer compound is ideal. As water-soluble polymer compound, compounds having viscosity of preferably about 2-36000 mPa\_S, more preferably have about 2-4000 mPa\_S, even more

preferably 2-1500 mPa\_S (2%(W/W) aqueous solution based on dried material is measured under condition of 20° C $\pm$ 0.1° C) are preferred. As water-soluble polymer compounds, for example, cellulose derivative, polyvinyl system polymer or polyvalent alcohol and the like are nominated.

As far as said cellulosic derivatives are concerned, for example, hydroxypropyl methyl cellulose [example, Grade TC-5EW (viscosity: 2-4 mPa\_S), TC-5MW (viscosity: 3-6 mPa\_S), TC-5R (viscosity: 4-8 mPa\_S), TC-5S (viscosity: 12-18 mPa\_S), 60SH-50 (viscosity: 40-60 mPa\_S), 65SH-50 (viscosity: 40-60 mPa\_S), 65SH-400 (viscosity: 320-480 mPa\_S), 90-SH400 (viscosity: 320-480 mPa\_S), 90SH-30000F (viscosity: 24000-36000 mPa\_S)], hydroxypropylcellulose, low degree of substitution hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, carboxymethylcellulose, crosscarmellose sodium, carmellose calcium and the like may be proposed.

As said polyvinyl system polymer, for example, polyvinylpyrrolidone, carboxyvinyl polymer and the like may be proposed.

The said polyvalent alcohol in this specification, refers to a polyvalent alcohol which is solid at 25° C, and for example polyethyleneglycol (preferably polyethyleneglycol having average molecular weight of about 8000-70000), polypropylene alcohol, polyglycerol and the like may be proposed.

As said gel-forming substance, preferably cellulose derivatives, more preferably hydroxypropyl methyl cellulose or hydroxypropylcellulose, even more preferably hydroxypropyl methyl cellulose are used.

As disintegration aid contained in the sustained-release oral preparation of this invention, saccharides are preferred, and as said saccharides, for example sugar alcohol (for example erythritol, sorbitol, mannitol, maltitol, xylitol, reduced starch sugar, reduced palatinose and the like), monosaccharide (for example, glucose, mannose, xylose, galactose, talose and the like), polysaccharides (for example maltose, lactose, sucrose or the like) and the like may be proposed.

As said saccharide, more preferably, erythritol or sorbitol is used.

Preferably (1) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thienopyrimidine derivative : (2) gel-forming substance are mixed in weight ratio of about 1 : about 0.1-100, and used. As the said proportion, about 1 : about 0.1-50 is preferred, and about 1 : about 0.2-20 are furthermore preferred.

When (3) disintegration aid is formulated in the oral sustained release preparation of this invention furthermore, preferably, Preferably (1) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thienopyrimidine derivative : (2) gel-forming substance : (3) disintegration aid are used in quantities comprising about 1 : about 0.1-50 : about 0.01-50, more preferably, quantities comprising about 1 : about 0.1-50 : about 0.05-30, and most ideally about 1 : about 0.2-20 : about 0.1-20 by weight ratio.

In oral sustained release preparation of this invention, the gel-forming substance is formulated preferably in amount of about 10 wt.% or more with respect to the whole preparation, more preferably about 10-99.9 wt.%, more preferably about 20-90 wt.%, and in particular preferably about 15-95 wt.%.

When the disintegration aid is further formulated in the oral preparation of this invention, the disintegration aid is formulated preferably in amount of about 1 wt.% or more with respect to the whole preparation, more preferably about 1-90 wt.%, ever more preferably about 3-70 wt.%, in particular preferably about 5-50 wt.% and ideally about 5-23 wt.%.

The sustained-release oral preparation of this invention is for example formed into tablet, granule or the like. Even encapsulated formulation including granule is good. In such cases, the gel-forming substance and disintegration aid may be formulated in the inside of the preparation or may be coated on the surface of the preparation.

The controlled-release oral tablet can be obtained by mixing the effective ingredient and other preparation additives and thereafter directly pressure forming (compression) or by temporarily pressure forming then granulating and thereafter pressure forming (compression). Moreover, the mixture including effective ingredient and excipient is granulated, thereafter graded powder is formed, then, other preparation materials are mixed, and it may be tableted.

The aforesaid graded powder can be prepared using binding agent by conventional method and process such as wet granulation method, dry granulation method or the like. The preferred graded powder is obtained by wet granulation method, for example stirring granulation method, fluidized bed granulation method or the like. For example, the average particle diameter of the graded powder is about 0.1-2000  $\mu\text{m}$ , more preferably about approx 10-500  $\mu\text{m}$ .

The tablet of this invention can be formulated pharmaceutically according to generally used well-known process. For example, pharmacologically acceptable carrier is formulated to the drug which is used in this invention, it can be moulded into tablet.

As pharmacologically acceptable carrier, various organic or inorganic support substances conventionally used as the preparation material can be used, and excipient, lubricant, binding agent, disintegrating agent or the like are formulated. Moreover, preparation additives such as preservatives, anti-oxidant, colorant, sweetener or the like can be used in accordance with requirements. Moreover, when these pharmacologically acceptable carriers are compounds having action of the aforesaid gel-forming substance or disintegration aid, it is assumed that the quantity formulated of said compound is added to the compounding ratio and formulated proportion of the oral preparation of this invention, and it is calculated.

As ideal example of excipient, for example, lactose, refined sugar, D-mannitol, erythritol, starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid and the like may be proposed.

As ideal example of lubricant, for example, magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like may be proposed.

As ideal example of binding agent, for example, crystalline cellulose, pregelatinised starch, partially pregelatinised starch, refined sugar, D-mannitol, trehalose, dextrin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and the like may be proposed. Preferably crystalline cellulose is used.

As ideal example of disintegrating agent, for example starch, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, crosscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, low degree of substitution hydroxypropylcellulose and the like may be proposed.

The oral administration preparation can be formed by coating by a well-known process for the purpose of masking the taste, imparting enteric solubility or sustained release in accordance with requirements.

As coating agent thereof, for example, hydroxypropyl methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, polyoxyethylene glycol, Tween 80, Pluronic F68, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose

acetate succinate, Eudragit (methacrylic acid / acrylic acid copolymer made by Rohm company, Germany) may be proposed.

As ideal example of preservatives, for example parahydroxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like may be proposed.

As ideal example of anti-oxidant, for example sulfite ascorbic acid and the like may be proposed. As colorant, titanium oxide, 32 iron oxide (red iron oxide), food color and the like may be proposed. As sweetener aspartame, saccharin sodium, glycyrrhizin dipotassium, Stevia and the like may be proposed.

Moreover, for example, when the sustained release oral preparation of this invention is produced as granule, (1) quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative, (2) gel-forming substance and furthermore (3) disintegration aid in accordance with requirements are mixed, thereafter, using a binding liquid dissolved in a suitable solvent, kneading, granulation, drying and grading are carried out with conventional procedures and the granules are formed. Capsule is filled up with this granule, and encapsulated formulation can be formed.

In the sustained-release oral preparation of this invention, the release period of drug can be suitably regulated by the quantity formulated of gel-forming substance or the like or quantities formulated of gel-forming substance and the disintegration aid. Usually, the sustained-release oral preparation of this invention denotes a sustained release time of about 1-48 hour, preferably about 1-24 hour, more preferably about 3-24 hour.

In accordance with this invention, for example, when the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative or salts thereof has antiinflammatory action, and also anti arthritis action, the sustained-release oral preparation of this invention can be used as therapeutic or preventive agent or the like of all kinds of arthritis presenting inflammation symptom of joints. As said arthritis, for example, chronic rheumatism and the like may be proposed.

Moreover, for example, when the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative or salts thereof has antirheumatic action, the sustained-release oral preparation of this invention can be used as therapeutic or preventive agent of rheumatism and the like.

Moreover, for example, when the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative or salts thereof has bone resorption inhibitory action, the sustained-release oral



preparation of this invention can be used as therapeutic or preventive agent of bone destruction bone resorption depressant accompanying arthritis, preventive or therapeutic agent or the like of osteoporosis or the like.

Moreover, for example, when the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative or salts thereof has immunologic cytokine production inhibitory action, the sustained-release oral preparation of this invention can be used as preventive or therapeutic agent of diseases thought to involve immunity and/or preventive or therapeutic agent of graft rejection after organ transplantation or the like.

When the quinoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative or salts thereof has an immunomodulation action or action to inhibit production of immunologic cytokine (for example interleukin-2 (IL-2), interferon-gamma (IFN-gamma) and the like), the sustained-release oral preparation of this invention can be used as therapeutic or preventive agent or the like of diseases thought to involve immunity including autoimmune disease.

As such target diseases, for example systemic erythmadosus, inflammatory enteric disease (ulcerative colitis, Crohn's disease), multiple sclerosis, psoriasis, chronic hapatitis, bladder cancer, breast cancer, the amount of uterus cancer parts, chronic lymphatic leukocyte, chronic myelogenic leukemia, large intestine cancer, colon cancer, rectum cancer, Helicobacter pylori infection, Hodgkin's disease, insulin-dependent diabetes mellitus, malignant melanoma, multiple myeloma, non Hodgkin's lymphoma, non small cell lung cancer, ovary cancer, peptic ulcer, prostate gland cancer, septicemia shock, tuberculosis, infecundity, arteriosclerosis, Behchet's disease, asthma, atopic dermatitis, nephritis, systemic fungal infection, acute bacteria meningitis, acute cardiac infarction, acute pancreatitis, acute viral encephalitis, adult tachypnea syndrome, bacteria pneumonia, chronic pancreatitis, herpes simplex virus infection, varicella-herpes zoster viral infection, AIDS, human papillomavirus infection, influenza, invasiveness Staphylococcus infection, peripheral vascular disease, septicemia, interstitial liver disease, regional ileitis and the like may be proposed. More particularly the sustained-release oral preparation of this invention is used as therapeutic or preventive agent or the like of systemic erythematosus, chronic hepatitis, interstitial liver disease asthma, psoriasis, ulcerative colitis, Crohn's disease, terminal ileitis or multiple sclerosis or the like.

The oral preparation of this invention has low toxicity, therefore, it can be used safely with respect to mammalian organisms (for example human, cow, horse, pig, dog, cat, mouse, rat, rabbit and the like).

The sustained-release oral preparation of this invention releases a certain amount of drug over a long period of time, and a stable drug efficacy is obtained, therefore it can be used as a preparation of high indication.

The dose of sustained-release oral preparation of this invention differs depending on the type of quinazoline or quinazoline derivative or thienopyridine or thieno pyrimidine derivative contained, the content, pharmaceutical form, administration subject animal or the like, however, it is effective doses of these drugs are used and it is administered about 10-500 mg per adult (as 50 kg in weight) per person divided by 1-3 times per day.

Below Examples, Reference Examples and Test Examples are proposed, and this invention is described in greater detail. However, this invention is not restricted to these.

Compound A used in the following Examples 1-16 and Reference Example 1 was ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-yl methyl) quinoline-3-carboxylate, and the compound produced by process of description in Kokai 7-118266 or Kokai 8-67679 was used.

#### **Example 1**

Compound A 400g, hydroxypropyl methyl cellulose (made by grade TC-5MW, Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.) 324 g and erythritol 40 g were introduced into transfer-fluidized bed granulation machine (MP-10 made by Powrex Co.) and, under conditions of gas supply temperature 65° C, spray velocity 19g/min, fluidized bed granulation was carried out while spraying 10 wt.% hydroxypropyl methyl cellulose 400 g. After granulation, thereafter, it was dried to product temperature 32° C, and granulation powder 600 g were weighed, and crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 15 g, light anhydrous silicic acid (grade Silysia 320, made by YKF Ltd.) 6 g, magnesium stearate 6 g were added, and it was mixed. Using tablet machine (Correct 19K AWC, made by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), this mixture was formed into tablets using 10 mm phi corners-cut punch (compression pressure 0.2ton/tablet). The tablet was formed into graded powder using a Power Mill (P-3, Showa Giken Co. Ltd) with punching size 1.5 mm phi. Sing the tablet machine (Correct 19K AWC, made by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) once again the obtained graded powder was formed into tablet of 429 mg with of 10 mm phi corners-cut punch (compression pressure 1.0 ton/ tablet).

#### **Example 2**

Compound A 400g, hydroxypropyl methyl cellulose (grade TC-5EW, made by Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.) 324 g were introduced into transfer fluidized bed granulation machine (MP-10 made by

Powrex Co.) and fluidized bed granulation was done while spraying 10 wt.% hydroxypropyl methyl cellulose 400 g of under conditions of gas supply temperature 60° C spray velocity 19g/min. After granulation, it was dried to product temperature 33° C, and graded powder 600 g were weighed, and crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 15 g, light anhydrous silicic acid (grade Silysia 320, made by YKF Ltd.) 6.1 g, magnesium stearate 6.1 g were added, and it was mixed. Using tablet machine (Correct 19K AWC, made by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.), this mixture was formed into tablet by tablet of 10 mm phi corner-cut punch (compression pressure about 0.2 ton/ tablet). The tablet was formed into graded powder using a Power Mill (P-3, Showa Giken Co. Ltd) with punching size 1.5 mm phi. Sing the tablet machine (Correct 19K AWC, made by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) once again the obtained graded powder was formed into tablet of 429 mg with of 10 mm phi corners-cut punch (compression pressure 1.0 ton/ tablet).

#### **Examples 3-6**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 1.9 g [grade TC-5EW (Example 3), grade TC-5MW (Example 4), grade TC-5R (Example 5), grade TC-5S (Example 6)], crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 100 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 400 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

#### **Examples 7-8**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 925 mg [grade TC-5EW (Example 7), grade TC-5MW (Example 8)], crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 75 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 300 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

#### **Example 9**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 630 mg (grade TC-5MW), crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 70 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 270 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

**Example 10**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 3.85 g (grade TC-5EW), crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 150 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 600 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

**Example 11**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 1.8 g (grade TC-5EW), crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 100 mg, erythritol 1 g, light anhydrous silicic acid (grade Silysia 320, made by YKF Ltd.) 50 mg, magnesium stearate 50 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 500 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

**Example 12**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 1.8 g (grade TC-5EW), crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 100 mg, sorbitol 1 g, light anhydrous silicic acid (grade Silysia 320, made by YKF Ltd.) 50 mg, magnesium stearate 50 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 500 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

**Examples 13-16**

Compound A 2g, hydroxypropyl methyl cellulose 1.42 g (grade TC-5MW), crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 100 mg, light anhydrous silicic acid (grade Silysia 320, made by YKF Ltd.) 40 mg, magnesium stearate 40 mg, additive 400 mg [lactose (Example 13), crosscarmellose sodium (AcDiSol made by Asahi Chemical Industry) (Example 14) low degree of substitution hydroxypropylcellulose (grade LH-31) (Example 15) carmellose calcium (grade ECG-505) (Example 16)] were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 400 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup> with 10 mm phi corner-cut punch, and tablets were produced.

**Reference Example 1**

Compound A 478.9g, lactose 218.5 g, corn starch 127.9 g were introduced into transfer fluidized bed granulation machine (MP-10 made by Powrex company) and fluidized bed granulation was done while

spraying 6 wt.% hydroxypropylcellulose aqueous solution 520 g under conditions of supply air temperature of 70° C, spray velocity 10 g/min. After granulation, it was dried to product temperature 45° C, and this dried material was pulverised with a Power Mill (P-3 made by Showa Giken Co. Ltd, punching size 1.2 mm phi), and graded powder was produced. Thereafter, using this graded powder 853 g, crosscarmellose sodium (AcDiSol made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 45.5 g, magnesium stearate 2.7 g, polyethyleneglycol 6000 (Sanyo Chemical Co.) 9.1 g were mixed. With this mixed powder, using tablet machine (Comect 19K AWC, made by KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) tablet of 190 mg was produced per tablet by 7 mm phi corner-cut punch (compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup>).

#### **Experimental Example 1.**

The disintegration time of the tablets produced in Examples 4, 13, 14, 15, 16 was investigated according to Pharmacopeia of Japan disintegration test method, using disintegration test machine (Tomiyama industry Co. Ltd.) without disc, and as a result, that of tablet obtained in Example 4 was 160 minutes, that of tablet of Example 13 was 130 minutes, that of of tablet of Example 14 was , 90-120 minutes, that of tablet of Example 15 was 140 minutes, and that of tablet of Example 16 was 130 minutes.

#### **Experimental Example 2.**

One tablet each obtained in Examples 1-12 and Reference Example 1 was accurately weight (WT), and using 0.6 % sodium lauryl sulfate (SLS) aqueous solution 900 ml, the test was carried out at 50 rpm by paddle method. The sampling was carried out with time by 2 ml, the sample was filtered with membrane filter of 0.45 µm, and 1 ml was accurately sampled, and was diluted with accurately measured mobile phase 8 ml, and sample solution was made. Separately, compound A 20 mg was measured precisely (WS), mobile phase were added, and made up to 100 ml precisely. This liquid 1 ml was sampled precisely, was diluted with accurately measured mobile phase 8 ml, and it was made as standard solution. The sample solution and standard solution 10 ml were measured by liquid chromatography. Peak area of compound A was assigned as QT and QS, and elution rate was calculated using the following equation.

$$\text{Elution rate (\%)} = \text{QT/QS} \times 0.9 \times \text{WS} \times \text{content} \times \text{theoretical formulation} / \text{WT}/20$$

The results are shown in [table 1] and [table 2].

**[Table 1]**

Tablet of Reference Example 1,

Time (hr)	0	0.088	0.25	0.5	0.75
Elution rate (%)	0	16.6	41.9	78.6	101.

Tablet of Example 1,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5	6
Elution rate (%)	0	9.8	27	45.2	61.7	75.1	84.3.

Tablet of Example 2,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5	6,
Elution rate (%)	0	11.7	31.6	50.5	65.8	77.1	86.1.

Tablet of Example 3,

Time (hr)	0	1	2	3	4	6	8,
Elution rate (%)	0	19.8	42.7	65.3	79.3	93.8	95.2.

Tablet of Example 4,

Time (hr)	0	1	2	3	4	6	8,
Elution rate (%)	0	9.0	21.2	40.8	55	77.9	90.7.

Tablet of Example 5,

Time (hr)	0	1	2	3	4	6	8
Elution rate (%)	0	7.4	19.6	36.3	50.2	75.4	92.6,

**[Table 2].**

Tablet of Example 6,

Time (hr)	0	1	2	3	4	6	8,
Elution rate (%)	0	4.6	11	20.1	30.3	49.5	67.7.

Tablet of Example 7,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5	6,
Elution rate (%)	0	35.8	72.7	86.1	112	104	106.

## Tablet of Example 8,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5	6,
Elution rate (%)	0	13.7	37.4	54.8	77	88.3	88.9.

## Tablet of Example 9,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5	6,
Elution rate (%)	0	16.8	38.9	57.7	84.6	86.8	92.6.

## Tablet of Example 10,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5	6,
Elution rate (%)	0	19.1	35.6	45.9	59.2	60.9	65.2.

## Tablet of Example 11,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5,
Elution rate (%)	0	20.1	50.0	79.6	91.4	95.9.

## Tablet of Example 12,

Time (hr)	0	1	2	3	4	5,
Elution rate (%)	0	28.7	63.3	92.5	98.1	99.9.

Is clear from the aforesaid [table 1] and [table 2] that the tablet of Reference Example 1 eluted by 100 % in 0.75 hours, whereas the tablets of Examples 1-12 had sustained-release property.

Compound B used in the following Examples 17-19 and Reference Example 2 was 3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyridine, and the compound produced by the same process as in process in accordance with the following Synthesis Examples 1-5 was used.

Production of 3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-(succinimidomethyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyridine.

**Synthesis Example 1**

Acetonitrile (48 g) was added dropwise at 70° C to a mixture of hexane solution of 1.6 M n-butyllithium (728 ml) and tetrahydrofuran (900 ml). It was stirred at -70° C for 20 minutes, and thereafter, 4-methoxybenzoyl chloride (100g) dissolved in tetrahydrofuran (200 ml) was added dropwise at the same temperature. The reaction mixture was stirred at the same temperature

furthermore for 30 minutes, thereafter, it was acidified with 4 N hydrochloric acid. It was stirred at room temperature for 30 minutes, and precipitated crystals were recovered by filtration, and  $\omega$ -cyano-4-methoxy acetophenone (69.5 g, 68 %) was obtained. It was recrystallised from ethanol. Colourless prism crystals. mp. 127-128° C.

#### Synthesis Example 2

The compound obtained in Synthesis Example 1 (40 g), sulfur (8 g), 1-benzyl-4-piperidone (43.2 g), morpholine (19.9 g) and mixture of 2-propanol (1000 ml) were stirred at 70° C for five hours. The reaction mixture was left to stand at room temperature overnight. The precipitated crystals were recovered by filtration and were washed with 2-propanol, and 2-amino-6-benzyl-3-(4-methoxybenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno [2,3-c] pyridine (52.4 g, 61 %) was obtained. It was recrystallised from ethyl acetate-hexane. Yellow prism crystals. mp. 164-165° C.

#### Synthesis Example 3

To the mixture of compound obtained in Synthesis Example 2 (8 g), 1,3-dichloroacetone (5.4 g) and tetrahydrofuran (140 ml), was added aluminum chloride (6.5 g) under ice cooling, and thereafter, it was refluxed for two hours 30 minutes. It was discharged while stirring the reaction mixture in toluene (100 ml) - water (100 ml). Toluene layer was washed with water, and the solvent was eliminated by distillation under reduced pressure after dried (MgSO<sub>4</sub>). 7-benzyl-3-chloro-2-chloromethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine (8.2 g, 83 %) was obtained. It was recrystallised from ethanol.

mp. 194-195° C.

#### Synthesis Example 4

The mixture of compound obtained in Synthesis Example 3 (13.9 g), succinic acid imide (4.4 g), potassium carbonate (6.2 g) and N,N-dimethylformamide (140 ml) were stirred at 70° C for two hours, and thereafter, it was discharged to water, and extraction was carried out with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with water, and concentration was carried out under reduced pressure. after having done dried (MgSO<sub>4</sub>). The residue was subjected to silica gel column chromatography, and from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1, v/v) 7-benzyl-3-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-methoxyphenyl)-2-(succinimide methyl) thieno [2,3-b:5,4-c'] dipyrindine (21 g, 58 %) was obtained. It was recrystallised from tetrahydrofuran - isopropyl ether. Colourless prism crystals. mp. 241-243° C.



**Synthesis Example 5**

The mixture of compound obtained in Synthesis Example 4 (14.5 g), formic acid (29.1 ml), 10 % palladium carbon (50 % hydrated compound, 14.5 g) and methanol (500 ml) was stirred at room temperature for 21 hours. The catalyst was separated by filtration, and thereafter the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate and extraction was carried out with ethyl acetate. The ethyl acetate layer eliminated by distillation solvent after washing with water, dried (MgSO<sub>4</sub>), and the residual material was subjected to silica gel column chromatography. From the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (10:1, v/v), compound B (5.0 g, 42 %) was obtained. It was recrystallised from ethyl acetate-methanol. Colourless prism crystals. mp. 225-226° C.

**Example 17**

Compound B 160mg, hydroxypropyl methyl cellulose (grade TC-5MW, made by Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.) 689.6 mg, crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 96 mg, light anhydrous silicic acid 4.8 mg and magnesium stearate 9.6 mg were weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 300 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup>, and, with 9.5 mm phi punch, and tablet was produced.

**Examples 18-19**

Compound B 160mg, hydroxypropyl methyl cellulose (grade TC-5EW, made by Shin-Etsu Chemicals Co. Ltd.) 497.6 mg, crystalline cellulose (grade Avicel PH101 made by Asahi Chemical Industry Co. Ltd.) 96 mg, light anhydrous silicic acid 4.8 mg, magnesium stearate 9.6 mg and lactose (Example 18) or sorbitol (Example 19) 192 mg was weighed, and it was mixed with mortar. This mixed powder 300 mg was weighed, and universal testing machine (Shimazu Corporation) was used, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup>, and, with 9.5 mm phi punch, and tablet was produced.

**Reference Example 2**

Compound B 0.5g, lactose 2.21 g, corn starch 0.4 g were mixed with mortar, and thereafter, aqueous solution 0.7 g including hydroxypropylcellulose 0.1 g were added, and kneading was carried out. Kneaded material was dried under vacuum at 40° C for 16 hours, it was pulverised with mortar, and graded powder was made. Crosscarmellose sodium 0.16 g and magnesium stearate 0.016 g were mixed to the graded powder 2.96 g. This mixed powder 170 mg was weighed, and using universal testing machine (Shimazu Corporation), and it was tabletted with compression pressure 1.0 ton/cm<sup>2</sup>, and, with 9.5 mm phi punch, and tablet was produced.

**Experimental Example 3.**

One tablet each obtained in Example 17-19 and Reference Example 2 was accurately weighed, and using 0.3 % sodium lauryl sulfate aqueous solution 900 ml, the test was carried out at 50 rpm by paddle method. 1 ml was sampled with time and was filtered with membrane filter of 0.45  $\mu$ m, and 0.2 ml were diluted with mobile phase 0.8 ml, and, sample solution was made. Separately, compound B was weighed precisely, and solution of 0.62 mg/mL was prepared, and it was diluted in the same way as in the sample solution, and standard solution was produced. Standard solution and sample solution 20  $\mu$ l were measured by liquid chromatography. From the standard solution, concentration of sample solution was determined, and the elution rate was calculated. The results are shown in [table 3].

[Table 3],

Tablet of Reference Example 2,

Time (hr)	0	0.25	0.5	0.75	1,
Elution rate (%)	0	55.5	88.6	97.9	100.6.

Tablet of Example 17,

Time (hr)	0	0.5	1	2	3	4	5
Elution rate (%)	0	4.6	11.4	25.2	34.4	51.7	61.0.

Tablet of Example 18,

Time (hr)	0	0.5	1	2	3	4	5,
Elution rate (%)	0	8.8	20.5	41.4	56.0	75.8	82.8.

Tablet of Example 19,

Time (hr)	0	0.5	1	2	3	4	5,
Elution rate (%)	0	18.6	44.8	77.0	85.6	90.3	91.5.

**Possible Applications in Industry**

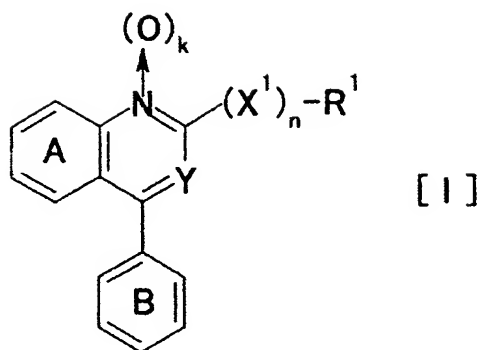
Because oral preparation of this invention has excellent sustained-release, blood concentration is smoothened, and it can be used advantageously as sustained-release oral preparation with persistence of effect, and prevention of side effect.

Moreover as for the oral preparation of this invention, the fluidity of granulated substance is good in production thereof, therefore, tableting properties are increased.

Moreover, because gel-forming substance, also in accordance with requirements disintegration aid are contained in the preparation, the release of drug is controlled and more particularly it can be made for gradual release.

**Patent Claims**

1. A sustained release oral preparation containing (1) quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives and (2) a gel forming substance.
2. A preparation in accordance with Claim 1, wherein the quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives have antiinflammatory action or antirheumatic action.
3. A preparation in accordance with Claim 1, wherein a disintegration aid is further contained.
4. A preparation in accordance with Claim 1, wherein the gel forming substance is a water-soluble polymer compound.
5. A preparation in accordance with Claim 4, wherein the water-soluble polymer compound is a cellulose derivative, polyvinyl-series polymer compound or polyalcohol.
6. A preparation in accordance with Claim 4, wherein the water-soluble polymer compound is hydroxypropylmethylcellulose.
7. A preparation in accordance with Claim 3, wherein the disintegration aid is a saccharide.
8. A preparation in accordance with Claim 7, wherein the saccharide is a sugar alcohol.
9. A preparation in accordance with Claim 1, wherein (1) quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives : (2) gel forming substance is about 1 : about 0.1-100 by weight ratio.
10. A preparation in accordance with Claim 3, wherein (1) quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives : (2) gel forming substance : (3) disintegration aid is about 1 : about 0.1-50 : about 0.01-50 by weight ratio.
11. A preparation in accordance with Claim 1, wherein the gel forming substance is formulated by about 10 wt.% or more with respect the whole preparation.
12. A preparation in accordance with Claim 1, wherein the quinoline or quinazoline derivative is a compound represented by formula

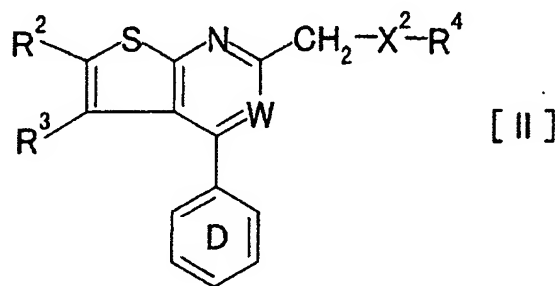


[in the formula, Y denotes a nitrogen atom or C-G (G denotes a carboxyl group which may be esterified or amidated, optionally substituted acyl group, optionally protected hydroxyalkyl group or halogen atom), R1 denotes an optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group, X1 denotes an oxygen atom or optionally oxidised sulphur atom, n denotes 0 or 1, k denotes 0 or 1. G and R1 may be linked to each other to form a ring. Ring A and Ring B may each have substitute group] or a salt thereof.

13. A preparation in accordance with Claim 12, wherein the Y is C-G'' (G'' denotes a carboxyl group which may be esterified), R1 denotes a C1-4 alkyl group substituted with an optionally substituted nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group (wherein, it is bonded to said C1-4 alkyl group at the nitrogen atom constituting nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group), n is 0.

14. A preparation in accordance with Claim 13, wherein the quinoline or quinazoline derivative is ethyl 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl) quinoline-3-carboxylate.

15. A preparation in accordance with Claim 1, wherein the thienopyridine or thienopyrimidine derivative is a compound represented by formula



[in the formula, R2 and R3 may be the same or different and denote a hydrogen atom, halogen atom or optionally substituted alkyl group, R2 and R3 may be linked to form an optionally substituted 5-7-membered ring. W denotes a nitrogen atom or a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a

carboxyl group which may be esterified or halogen atom), X2 denotes an oxygen atom, optionally oxidised sulphur atom or a group represented by formula  $-(CH_2)_q-$  (wherein, q is an integer of 0-5), R4 denotes an optionally substituted heterocyclic group or optionally substituted amino group. The D ring may be substituted], or a salt thereof.

16. A preparation in accordance with Claim 15, wherein in the thienopyridine or thienopyrimidine derivative, R2 and R3 is linked to form an optionally substituted 5-7-membered ring, W is a group represented by C-G' (wherein, G' denotes a carboxyl group which may be esterified or halogen atom), R4 is an optionally substituted heterocyclic ring.

17. A method of release control of quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives by formulation of a gel forming substance in an oral preparation containing quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives.

18. The use of a gel forming substance for the production of a sustained release preparation containing quinoline or quinazoline derivatives, or thienopyridine or thienopyrimidine derivatives.

**Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)**

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <[http://www.risingsun.co.uk/Terms\\_of\\_business.html](http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html)>

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**